

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Endocrinología Experimental



TESIS DOCTORAL

Efectos de la diabetes mellitus sobre la fisiología tiroidea

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Juan Salmerón de Diego

Madrid, 2015

TP
1983
222

Juan Salmerón de Diego



X- 53- 095191-1

EFFECTOS DE LA DIABETES MELLITUS SOBRE LA FISIOLOGIA TIROIDEA

Departamento de Endocrinología Experimental
Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid
1983



BIBLIOTECA

Colección Tesis Doctorales. Nº

222/83

© Juan Salmerón de Diego

Edita e imprime la Editorial de la Universidad
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía

Noviciado, 3 Madrid-8

Madrid, 1983

Xerox 9200 XB 480

Depósito Legal: M-33953-1983

JUAN SALMERÓN DE DIEGO

EFFECTOS DE LA DIABETES MELLITUS
SOBRE
LA FISIOLÓGIA TIROIDEA

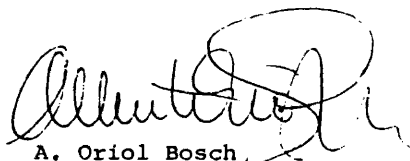
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
AÑO 1982

PROFESOR A. ORIOL BOSCH
CATEDRA DE ENDOCRINOLOGIA EXPERIMENTAL
FACULTAD DE MEDICINA - UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
MADRID-3

Don Alberto Oriol Bosch, Catedrático de
Endocrinología Experimental de la Facultad de
Medicina de la Universidad Complutense de Ma-
drid.

CERTIFICA: Que la tesis realizada por D. JUAN
SALMERON DE DIEGO, sobre: "EFECTOS
DE LA DIABETES MELLITUS SOBRE LA
FISIOLOGIA TIROIDEA". ha sido lle-
vada a cabo bajo mi dirección y en
el momento actual, esta en condicio-
nes de ser leída y juzgada.

Y para que conste donde convenga al
interesado, expido el presente certificado en
Madrid, a diecinueve de mayo de mil novecientos
ochenta y dos.



A. Oriol Bosch,

DEDICATORIA

A mi mujer y a mis hijos

A mi padre

A mi madre "in memoriam"

AGRADECIMIENTOS

Al Prof. Palacios Mateos, "in memoriam", como modesto tributo de mi agradecimiento, no sólo por cuanto en el orden material pudo ayudarme, sino por lo que supo enseñarme a través del cotidiano trabajo al lado del enfermo.

Al Prof. Oriol Bosch, con quien al aceptar la dirección de esta tesis contraí una deuda, que posteriormente se ha incrementado con sus constantes consejos, que me han permitido su finalización.

A todos los compañeros del Servicio de Endocrinología del Hospital Provincial, con quienes a lo largo de doce años he tenido la oportunidad de compartir no sólo el trabajo sino muchas horas de amistad.

Al Dr. Caballero Asensi, quien como encargado del Laboratorio de Radioinmunoanálisis del Hospital Provincial, me ha prestado en todo momento su colaboración para la realización material de esta tesis. Asimismo, mi mayor agradecimiento a todo el personal de dicho laboratorio, en quienes tuve siempre la ayuda más eficaz en los trabajos de laboratorio.

Al Dr. López Vidriero, por su inestimable ayuda en la realización del estudio estadístico.

A Natividad Domínguez, quien en todo momento me prestó su colaboración para la obtención de muestras y realización de las pruebas.

v

A mi hermano José, por la ayuda prestada, no sólo con la ingrata, pero eficaz corrección del texto y de las pruebas, sino por su constante ejemplo.

A la Srta. Ana María Caballero por su excepcional trabajo de mecanografía.

INDICE

I N D I C E

	<u>Página</u>
INDICE	VI
JUSTIFICACION Y PLANTEAMIENTO	XII

CAPITULO PRIMERO

SINTESIS, SECRECION Y METABOLISMO DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

I.-	BIOSINTESIS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS	2
	1ª.- Transporte de yoduro	3
	2ª.- Síntesis de tiroglobulina	7
	3ª.- Oxidación del yoduro	11
	4ª.- Yodación de la tirosina	13
	5ª.- Acoplamiento de las yodotirosinas	18
II.-	SECRECION DE LAS HORMONAS TIROIDEAS	24
	1ª.- Hidrolisis de la tiroglobulina	24
	2ª.- Secreción de las hormonas tiroideas	28
III.-	YODOTIRONINAS CIRCULANTES	31
	1ª.- Naturaleza de las yodotironinas	31
	2ª.- Proteínas transportadoras	34
	3ª.- Distribución plasmática de las yodotironinas	37
	A) Tiroxina (T_4)	37
	B) Triiodotironina (T_3)	38
	C) "Reverse T_3 " (rT_3)	38
	D) 3-3'Diiodotironina (3-3' T_2)	41
	E) 3' - 5'Diiodotironina (3'-5' T_2)	42

VIII

F) 3' Monoiodotironina (3'-T ₁)	43
4 ^a .- Actividad biológica de las yodotironinas	44
IV.- METABOLISMO DE LAS HORMONAS TIROIDEAS	49
1 ^a .- Degradación de las hormonas tiroideas	49
A) Desyodización	49
B) Degradación de la cadena lateral	58
C) Conjugación de las hormonas tiroideas.	60
2 ^a .- Excreción de las hormonas tiroideas	62
A) Excreción urinaria	62
B) Excreción fecal	64
V.- REGULACION DE LA FUNCION TIROIDEA	65
1 ^a .- Eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo	65
A) Hormona estimulante del tiroides (TSH)	66
- Estructura química	66
- Células secretorias	67
- Síntesis	68
- Metabolismo periférico	68
- Control de la secreción	69
- Mecanismo de acción	70
B) Hormona liberadora de TSH (TRH)	74
- Estructura química	74
- Biosíntesis	74
- Metabolismo	74
- Mecanismo de acción	76
2 ^a .- Regulación autónoma de la función tiroidea	79

CAPITULO SEGUNDO

SINDROME DE T₃ DISMINUIDA

I.- CONCEPTO Y CLASIFICACION	83
II.- SINDROME DE T ₃ DISMINUIDA EN RELACION CON LA EDAD	88
1 ^a .- En el recién nacido	88
2 ^a .- En la edad avanzada	91

IX

III.-	ESTADOS DE DEPRIVACION CALORICA	96
1 ^a .-	Ayuno	96
2 ^a .-	Malnutrición proteico-calórica	96
3 ^a .-	Anorexia nerviosa	98
IV.-	ENFERMEDADES SISTEMICAS	99
1 ^a .-	Estados febriles	101
2 ^a .-	Hepatopatías	101
	- Cirrosis hepática	102
	- Hepatitis aguda	103
3 ^a .-	Cardiopatías	104
4 ^a .-	Afecciones respiratorias	105
5 ^a .-	Insuficiencia renal	106
6 ^a .-	Estados postquirúrgicos	107
V.-	DROGAS QUE ALTERAN EL METABOLISMO DE LA T ₄	109
1 ^a .-	Propiltiuracilo	110
2 ^a .-	Corticosteroides	111
3 ^a .-	Propanolol	111
4 ^a .-	Amiodarona	113
5 ^a .-	Contrastes radiológicos	114

CAPITULO TERCERO

MATERIAL Y METODOS

I.-	SUJETOS EXPERIMENTALES	117
	Grupo A: Controles	117
	Grupo B: Enfermedad de Basedow	117
	Grupo C: Hipotiroidismo primario	117
	Grupo D: Tolerancia anormal a la glucosa	117
	Grupo E: Diabetes mellitus tipo I	118
	Grupo F: Diabetes mellitus tipo I	118
II.-	SELECCION DE LOS SUJETOS ESTUDIADOS	120
III.-	OBTENCION DE LAS MUESTRAS	124
IV.-	ESTUDIO EVOLUTIVO	126

X

V.-	VALORACION DEL EJE HIPOTALAMO-HIPOFISO-TIROIDEO	128
VI.-	MATERIAL GENERAL UTILIZADO	129
VII.-	DESCRIPCION DE LAS METODICAS UTILIZADAS	130
1 ^a .-	Determinación de T ₄ plasmática total	130
A)	Reactivos utilizados	130
B)	Materiales utilizados	130
C)	Descripción de la metodología	131
2 ^a .-	Determinación de T ₃ plasmática total	132
A)	Reactivos utilizados	134
B)	Materiales utilizados	134
C)	Descripción de la metodología	135
3 ^a .-	Captación "in vitro" de la T ₃ (RT ₃ U)	136
A)	Reactivos utilizados	138
B)	Materiales utilizados	138
C)	Descripción de la metodología	138
4 ^a .-	Determinación de rT ₃ plasmática	139
A)	Reactivos utilizados	139
B)	Materiales utilizados	140
C)	Descripción de la metodología	140
5 ^a .-	Determinación de TSH plasmática	143
A)	Reactivos utilizados	143
B)	Materiales utilizados	143
C)	Descripción de la metodología	144
6 ^a .-	Determinación de TBG plasmática	145
A)	Reactivos utilizados	145
B)	Materiales utilizados	147
C)	Descripción de la metodología	147
7 ^a .-	Determinación de péptido-C	150
A)	Reactivos utilizados	150
B)	Materiales utilizados	150
C)	Descripción de la metodología	151
VIII.-	CALCULO DE LOS RESULTADOS	153
IX.-	METODOS ESTADISTICOS	156

CAPITULO CUARTO

RESULTADOS

I.- T_3 PLASMATICA TOTAL	161
II.- T_4 PLASMATICA TOTAL	164
III.- rT_3 PLASMATICA TOTAL	167
IV.- COCIENTE T_3/T_4	170
V.- TBG PLASMATICA	172
VI.- COCIENTE T_4/TBG	174
VII.- CAPTACION IN VITRO DE T_3 (RT_3U)	176
VIII.- INDICE DE TIROXINA LIBRE (FT_4I)	178
IX.- PEPTIDO-C	180
X.- ESTUDIO EVOLUTIVO	182
1 ^a .- Niveles plasmáticos de T_3	182
2 ^a .- Niveles plasmáticos de T_4	183
3 ^a .- Niveles plasmáticos de rT_3	185
4 ^a .- Cociente T_3/T_4	186
XI.- RESPUESTA DE LA TSH AL ESTIMULO CON TRH	186

CAPITULO QUINTO

DISCUSION

Introducción	192
I.- T_4 PLASMATICA Y DIABETES MELLITUS	196
II.- T_3 PLASMATICA Y DIABETES MELLITUS	200
III.- rT_3 PLASMATICA Y DIABETES MELLITUS	208
IV.- TBG PLASMATICA Y DIABETES MELLITUS.	214
V.- CAPACIDAD DE FIJACION DE LA TBG Y DIABETES	219
VI.- EJE HIPOTALAMO-HIPOFISO-TIROIDEO Y DIABETES	225
VII.- FUNCION PANCREATICA Y HORMONAS TIROIDEAS.	235

CAPITULO SEXTO

<u>CONCLUSIONES</u>	240
BIBLIOGRAFIA	245

**JUSTIFICACION
Y
PLANTEAMIENTO**

Durante la última década, se han llevado a cabo considerables progresos en el conocimiento de la fisiopatología de las hormonas tiroideas, en relación no sólo con enfermedades de la glándula tiroides, sino también en diversos procesos patológicos extratiroideos.

La observación de cómo enfermedades no tiroideas y diversos fármacos, son capaces de alterar el metabolismo de las hormonas tiroideas sin modificar, al menos aparentemente, las acciones metabólicas inducidas por las mismas, constituye uno de estos aspectos.

Entre las diversas enfermedades extratiroideas capaces de alterar el metabolismo de las hormonas tiroideas, ha llamado fundamentalmente nuestra atención, por diversos motivos, la diabetes mellitus.

En primer lugar, si bien las repercusiones de las alteraciones de la función tiroidea sobre el metabolismo hidrocarbonado han sido ampliamente estudiadas, tanto en situaciones de hiperfunción como de hipofunción tiroidea, la repercusión de la alteración metabólica, que caracteriza a la diabetes mellitus, sobre la función de la glándula tiroides ha recibido menor atención y, en consecuencia, no han sido todavía aclarados diversos aspectos de la misma.

Por otra parte, la evolución de esas alteraciones hormonales, parece ser que guardan una relación con la alteración metabólica condicionada por la diabetes mellitus, sin estar totalmente aclarado si es la propia hiperglucemia, la situación de catabolismo

XIV

mo, el déficit insulínico u otros factores no conocidos, el que produce la alteración tiroidea.

Por último, dada la gran transcendencia que en la actualidad se atribuye a la hiperglucemia en el desarrollo de las lesiones de microangiopatía diabética y, en consecuencia, la necesidad de obtener un óptimo control metabólico de la diabetes mellitus y habiéndose introducido, en años recientes, nuevos criterios de compensación entre los que la determinación de la hemoglobina glicosilada (HBA_1) se considera un parámetro de evolución del grado de compensación a largo plazo, cabría preguntarse del mismo modo si alguna de las anomalías hormonales propias de la repercusión de la diabetes sobre el metabolismo de las hormonas tiroideas, también podría utilizarse como criterio de valoración del grado de compensación de aquélla.

En resumen, los motivos que en términos generales, en nuestro criterio, justifican la realización del presente trabajo, son:

- a) el estudio de las anomalías de la función tiroidea en sujetos con mala tolerancia para la glucosa, y en pacientes con diabetes mellitus tipo I;
- b) la evolución en el tiempo de dichas alteraciones y su correlación con el grado de compensación de la diabetes mellitus;
- c) el estudio de una posible relación entre la alteración hormonal tiroidea y diversos parámetros determinantes de la intensidad del trastorno metabólico de la diabetes mellitus como, por ejemplo, el déficit insulínico, valorado a través de la determinación del péptido-C;

- d) el estudio evolutivo de dichas alteraciones en relación con otros criterios de compensación de la diabetes mellitus, y
- e) la posible repercusión de la diabetes mellitus sobre el eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo, valorada a través del estudio de los niveles plasmáticos de TSH y de la respuesta de la misma al estímulo con TRH, en diabéticos descompensados y una vez lograda la compensación.

Para llevarlo a cabo seguiremos el planteamiento que a continuación resumimos.

En primer lugar, y tras revisar previamente los conocimientos actuales sobre la biosíntesis, secreción y metabolismo de las hormonas tiroideas y la fisiopatología del "síndrome de T_3 disminuida", estudiaremos las variaciones de diversos parámetros de valoración de la función tiroidea (T_3 , T_4 , rT_3 , T_3/T_4 , TBG, T_4/TBG , RT_3U , FT_4I y TSH) en un grupo de sujetos con intolerancia para la glucosa y en diabéticos tipo I descompensados, separando además dentro de estos últimos, en un grupo, aquellos en los que el motivo de la descompensación resulta del déficit exclusivo de insulina, y en un segundo grupo a los que a ese factor se suma la existencia de una enfermedad intercurrente que por sí misma es capaz de alterar el metabolismo periférico de las hormonas tiroideas. Finalmente se comparan los resultados obtenidos en cada grupo con los de una población de control normal.

Excluiremos del trabajo los diabéticos tipo II, tratados con sulfonilureas o biguanidas, basándonos en que se ha comprobado que dichos fármacos, además de tener acción bociógena, producen importantes cambios en la función tiroidea y en los parámetros de exploración de la misma, especialmente, como consecuencia de condicionar un desplazamiento de la T_3 y la T_4 de las proteínas plasmáticas, mediante un mecanismo competitivo, con elevación de la fracción libre de ambas hormonas como resultado.

Posteriormente, una vez confirmada la posible influencia de la diabetes mellitus sobre diversos aspectos de la función tiroidea, trataremos de buscar la existencia de alguna posible correlación entre las alteraciones propias de la diabetes mellitus como son, fundamentalmente, la hiperglucemia y el déficit insulínico y aquellas alteraciones de la función tiroidea.

Por último, se seguirá en un grupo de diabéticos tipo I, la evolución de esas alteraciones tiroideas en relación con el grado de compensación de la propia diabetes, tratando de establecer el tiempo de normalización de las mismas y su relación con el estado de compensación,

CAPITULO PRIMERO

BIOSINTESIS, SECRECION Y METABOLISMO
DE LAS
HORMONAS TIROIDEAS

I.

BIOSINTESIS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Las hormonas tiroideas ejercen acciones de gran trascendencia en la mayoría de los tejidos al tiempo que controlan funciones tan esenciales como el metabolismo energético y la síntesis proteica. Ante ello, es necesario un constante aporte de estas hormonas a nivel de las células de los órganos diana. Sin embargo, contrasta con la importancia del papel fisiológico de las hormonas tiroideas, el que la síntesis de estas hormonas se encuentre supeditada al aporte de yodo de la dieta, elemento cuya cantidad suministrada con los alimentos varía muy ampliamente.

Ante esta limitación, no es sorprendente el que la glándula tiroides posea un mecanismo efectivo de biosíntesis y almacenamiento de hormonas tiroideas, que le permite responder rápidamente a las necesidades orgánicas, y compensar temporalmente las deficiencias en el aporte de yodo. Esta habilidad de almacenamiento de una cantidad considerable de hormonas yodadas, constituye la característica más peculiar de la glándula tiroides.

Las etapas que conducen a la síntesis de hormonas yodadas no son totalmente secuenciales sino que se superponen parcialmente. Este proceso (fig. 1) de formación de las hormonas tiroideas comprende:

- 1ª.- Transporte de yoduro (I^-) al interior del tiroides.

- 2^a.- Síntesis de la proteína receptora, la tiroglobulina (Tg b).
- 3^a.- Oxidación del yoduro.
- 4^a.- Yodación de los residuos de tirosina presentes en la tiroglobulina.
- 5^a.- Acoplamiento de las yodotirosinas para formar yodotironinas y almacenaje en el coloide.

1^a.- TRANSPORTE DE YODURO AL INTERIOR DEL TIROIDES

Dado que el yodo es el sustrato fundamental para la función específica de la glándula, no es sorprendente que el tiroides tenga capacidad para concentrar el yodo.

Sin embargo, el tiroides no es la única glándula con capacidad para concentrar yoduro (I^-), también lo concentran otros órganos derivados del ectodermo, como la mucosa gástrica, ovarios, glándulas salivares y mamarias, intestino delgado, placenta, piel, pelo, etc. (BROWN-GRANT 1961; LELOUP 1960).

El transporte de I^- al interior del tiroides a partir del fluido extracelular, constituye el primer paso en la síntesis de las hormonas tiroideas, estando representado por un transporte activo y al tiempo constituye un paso limitante en dicha síntesis.

Para que el transporte activo de I^- pueda tener lugar, es imprescindible la integridad celular. Si bien "in vitro" la arquitectura folicular no parece ser esencial para el transporte de I^- , puesto que se ha comprobado (TONG 1962) como células aisladas de tiroides son capaces de concentrar I^- a partir del medio de incubación. Sin embargo, estudios autorradiográficos (DONIACH 1965)

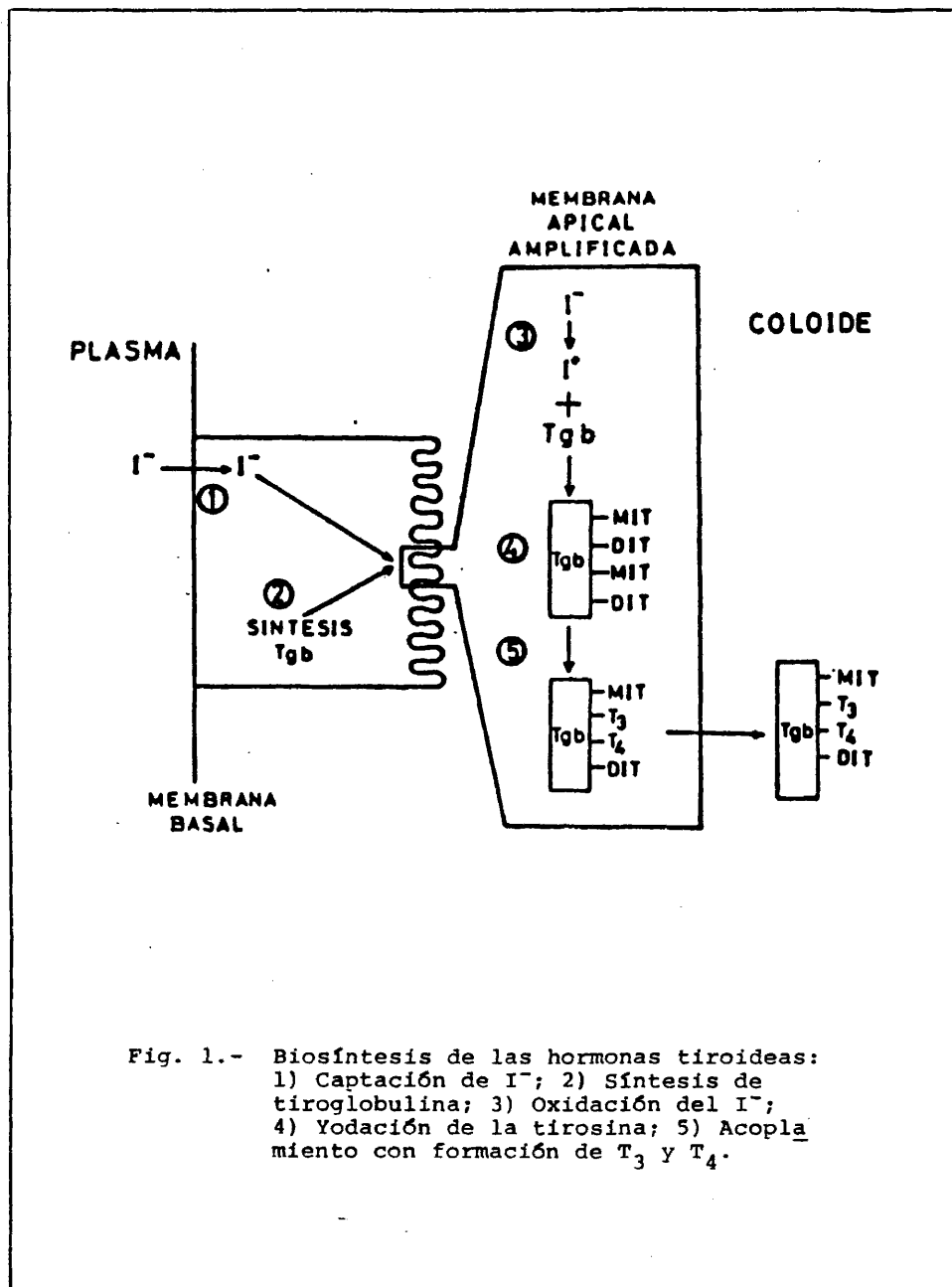


Fig. 1.- Biosíntesis de las hormonas tiroideas:
 1) Captación de I^- ; 2) Síntesis de tiroglobulina; 3) Oxidación del I^- ;
 4) Yodación de la tirosina; 5) Acoplamiento con formación de T_3 y T_4 .

"in vivo" sugieren que la organización folicular del tiroides es importante para el transporte de I^- .

Si bien ANDROS y WOLLMAN (1967) mediante estudios autorradiograficos en el ratón, han demostrado que el proceso de transporte de I^- está posiblemente localizado a nivel de la membrana basal, la observación mediante microscopía electrónica de una estructura normal de la membrana basal en un enfermo con un defecto parcial de transporte de I^- (PAPADOPOULOS, 1970) sugiere que también intervendrían otras estructuras.

Según WOLFF (1964) el transporte de I^- por el tiroides reúne todos los requisitos de un transporte activo:

- a) El transporte de I^- se lleva a cabo contra un gradiente químico. Calculando sobre la base de un valor medio de iodo tiroideo de 8 mg. un contenido de iodo del 0,3 por ciento y un peso tiroideo de 20 grs, el contenido de iodo del tiroides es de 1.200 ng/gr. comparado con 1-5 ng/ml en el plasma.
- b) El transporte de I^- se realiza frente a un gradiente eléctrico. El interior de las células epiteliales tiroideas mantiene un potencial negativo en relación con el espacio extracelular y con la luz del folículo. Como se ha comprobado con el uso de microelectrodos, el potencial a través de la membrana basal del folículo tiroideo es de aproximadamente 40 a 50 mV, mientras que el potencial a nivel de los fluidos extracelulares es de alrededor de 0 a 10 mV. (WOODBURY 1963) indicando que no hay diferencia de potencial entre la luz folicular y el espacio extracelular.

- c) El transporte de I^- sigue una cinética de saturación, siendo saturado a una concentración media de 30 a 50 μM de yodo. La capacidad del tiroides para acumular yodo es de 1 a 5 $mmol$ por gramo de tejido tiroideo, lo que representa una capacidad cinco veces superior a la que presentan las glándulas salivares o las mamas.
- d) Dicho transporte es inhibido por aniones análogos, que también son acumulados por el tiroides y estimulan la descarga del yodo acumulado en el tiroides. Otros miembros del grupo séptimo del sistema periódico, como el Cl^- y el F^- no son acumulados por el tiroides.
- e) El transporte de I^- requiere un coeficiente de temperatura elevado, un mecanismo oxidativo y fosforilación.

En experimentos con glándulas o células, el oxígeno es requerido a una temperatura de aproximadamente $37^{\circ}C$ y a un pH de 7,0.

Los inhibidores de la fosforilación oxidativa como el dinitrofenol y los compuestos que inhiben el metabolismo intracelular aeróbico, inhiben también en transporte de I^- sugiriendo que enlaces fósforo de alta energía aportan la requerida para el transporte de I^- .

Si bien la naturaleza activa del transporte de I^- al tiroides está ampliamente soportada por los requisitos anteriormente señalados, el mecanismo bioquímico básico del transporte de yoduro no ha sido aclarado todavía. El estudio de familias con bocio por fracaso en el transporte de yoduro (STANBURY 1960; WOLFF 1964) ha demostrado que el sistema de concentración de yoduro por el tiroides se encuentra bajo control genético. Sin embargo hasta la

actualidad no se ha detectado en el tiroides ninguna proteína fijadora de yoduro compatible con un mecanismo de transporte proteico.

El estímulo ejercido por la TSH hipofisaria constituye el factor regulador más importante del transporte de I^- . HALMI y cols. (1956) han observado que tras la hipofisectomía el cociente en la concentración de I^- tiroides/suero desciende al cabo de 10 días de 26 a 6, mientras que la inyección de TSH lo eleva a 20 en un término de diez minutos.

Con independencia de la TSH el transporte de I^- está también regulado por la concentración intracelular de iodo orgánico. Así en las ratas hipofisectomizadas, con dieta pobre en iodo, el cociente tiroides/suero se mantiene elevado con respecto al de los animales hipofisectomizados, con dieta normal de iodo.

2ª.- SINTESIS DE LA TIROGLOBULINA

La tiroglobulina (Tgb), como elemento clave en la biosíntesis de las hormonas tiroideas ha sido objeto de numerosos estudios (EDELMOCH 1965; UJ 1974; ROBBINS 1960; MCQUILLANT 1972; VAN MERLE 1979).

La tiroglobulina es una glicoproteína de elevado peso molecular (aproximadamente 660.000) y coeficiente de sedimentación 19 S. Su movilidad electroforética a pH 8,6 es aproximadamente $-5 \times 10^{-5} \text{ cm}^2$ y su punto isoelectrico de alrededor de 4,5. Esta glicoproteína representa el 75 por ciento del contenido proteico de una glándula tiroides normal.

El contenido de cada glándula tiroides en tiroglobulina de

pende del estado funcional de la glándula, así el tejido tiroideo altamente estimulado presenta un pequeño contenido de tiroglobulina.

No se han encontrado, sin embargo, diferencias significativas en la composición de aminoácidos de la Tgb humana normal y la procedente de bocios (EDELHOCH 1969).

Los estudios bioquímicos sobre la biosíntesis de la tiroglobulina fueron iniciados por SEED y GOLDBERG en 1963 utilizando aminoácidos marcados, en cortes de tiroides in vitro. Estos estudios y los de LISSITZKY y cols. (1964); NUNEZ y cols. (1965) encontraron una molécula con un coeficiente de sedimentación 12 S considerándola como precursora de la molécula de 19 S. Con posterioridad en experimentos in vitro se observó (VECCHIO 1972) la presencia de precursores 6 S y 7 S de la molécula de 12 S.

Varios investigadores han demostrado por medio de cromatografía, que en el tiroides coexisten moléculas de tiroglobulina con distinto grado de yodación y por tanto con distinta densidad. (FORMISANO y cols. 1975; CORTESE y cols. 1976).

Los datos existentes en la literatura sobre la síntesis de la tiroglobulina pueden resumirse de una forma secuencial. En una primera fase se llevaría a cabo la síntesis y asociación de las cadenas polipeptídicas de tal forma que el ensamblaje comenzaría con la unión de piezas básicas, los aminoácidos, para formar en primer lugar cadenas polipeptídicas cortas, de 3-8 S. Seguidamente a partir de esas cadenas se formarían subunidades 12 S.

Dos de estas subunidades 12 S, formarían la Tgb no yodada (17,5 S) que mediante sucesiva yodación iría aumentando su coeficiente de sedimentación hasta llegar a la Tgb madura de 19 S.

La incorporación de aminoácidos y la transformación de precursores de bajo peso molecular a Tgb sería controlado por la TSH como han demostrado CAVALIERI y cols. 1967; PAVLOVIC-HOURNAC y cols. 1967 y EKHOLM y STRANDBERG 1966.

En una segunda fase, y con independencia de la síntesis de las cadenas polipeptídicas, se llevaría a cabo la adición de carbohidratos a la Tgb de una forma secuencial.

La adición paso a paso de carbohidratos a la cadena de Tgb requiere la activación previa de los mismos con formación de un derivado nucleótido. Una vez activados, intervienen transferasas que se cree son específicas para cada uno de ellos (SPIRO 1968).

NADLER y cols. (1964) mediante estudios autorradiográficos con el microscopio electrónico demostraron que la Tgb es sintetizada en los ribosomas del retículo endoplásmico siendo transportada a través de la célula para ser segregada al coloide. Durante su migración hacia el aparato de Golgi, se adicionarían los carbohidratos en forma secuencial, formándose pre-Tgb o Tgb inmadura 17,5 S, sin yodar en el aparato de Golgi.

Seguidamente la Tgb 17,5 S continuará su migración hacia el borde apical de la célula folicular, teniendo lugar en la interfase célula coloide las reacciones de yodación y acoplamiento de manera que la Tgb 17,5 S se transformaría en Tgb madura (19 S) que es la que se almacenaría en el coloide folicular (fig. 2).

El movimiento intracelular de la tiroglobulina desde el retículo endoplásmico hasta su almacenaje en el coloide está controlado por la TSH. El tejido tiroideo de animales suprimidos con T₄ acumula las vesículas exocitóticas cerca del borde apical



Fig. 2.- Síntesis de la tiroglobulina

de la célula, la administración de TSH a estos animales estimula la secreción de Tgb en estos animales con un rápido paso de las vesículas a través de la membrana apical (EKMOLM 1975).

3ª.- OXIDACION DEL YODURO

El yodo concentrado por la glándula en forma de yoduro tiene que ser oxidado para poder actuar como agente yodante de los residuos de tirosina.

De los agentes oxidantes biológicos, sólo tienen un potencial suficiente para oxidar el I^- , el peróxido de hidrógeno (agua oxigenada H_2O_2) y el oxígeno (O_2).

Cuatro diferentes mecanismos se han propuesto como posible fuente de H_2O_2 en la glándula tiroides. Cada uno de los cuales requiere una enzima específica:

a) Se ha sugerido que la NADPH-citocromo C reductasa interviene en la formación de H_2O_2 . SUZUKI (1966) utilizando NADPH-citocromo C reductasa y vitamina K_1 consiguió en vitro un sistema generador de H_2O_2 , que yodaba la tirosina libre, era oxígeno dependiente y era sensible a la catalasa. YAMAMOTO y cols. (1975) han señalado que utilizando microsomas de tiroides la reacción de yodación es inhibida por un anticuerpo anti NADPH-citocromo C reductasa hepática.

b) OHTAKI y cols. (1973) observaron que la NADPH-citocromo b_5 reductasa existía en el tiroides y que esta enzima forma H_2O_2 en presencia de NADPH y citocromo b_5 .

c) Dado que la yodación enzimática "in vitro" utiliza un sistema generador de H_2O_2 constituido por glucosa y glucosa-oxidasa, se ha intentado buscar en el tiroides alguna flavina oxidasa autooxidable, habiendo sugerido FISCHER y cols. (1968) la existencia de una monoaminoxidasa (MAO) existente tanto en la fracción microsómica como en la mitocondrial del tejido tiroideo.

d) FISCHER y cols. purificaron parcialmente xantina-oxidasa a partir de glándulas tiroides bovinas. YAMAMOTO y DEGROOT (1975) usando un preparado comercial de xantino-oxidasa, reconstruyeron un sistema de yodación cuando la enzima se unía con un sistema de peroxidasa tiroideo.

La posibilidad de que la oxidación del I^- fuese llevada a cabo en el tiroides por la acción catalizadora sobre el H_2O_2 de una peroxidasa fue sugerida por primera vez, a través de estudios histoquímicos, por DEMPSEY en 1944. La presencia de una peroxidasa tiroidea (tiroperoxidasa, TPO) fue posteriormente confirmada por diversos investigadores (DEGROOT y DAVIS 1962; HOSOYA y cols. 1962; KLEBANOF y cols. 1962; IGO y cols. 1964). Intentos de solubilizar y purificar dicha enzima han sido llevados a cabo por distintos grupos. Hasta la actualidad la mejor preparación ha sido obtenida por TAUROG y cols. 1970.

De acuerdo con los trabajos de TAUROG (1970) la tiroperoxidasa es una hemoproteína con un peso molecular de aproximadamente 60.000, mientras que POMMIER y cols. (1972) señalan un valor de 100.000. El coeficiente de sedimentación según POMMIER y cols. sería 5,2S y según TAUROG 5,7 S.

Estudios citoquímicos usando el microscopio electrónico han demostrado la existencia de TPO en la membrana nuclear, en el retículo endoplásmico rugoso, en el aparato de Golgi, en las ve-

sículas apicales y en la superficie apical de la célula tiroidea (STRUM 1970; TICE 1972). "In vitro", la TPO intracelular probablemente no interviene en la yodación, la cual aparentemente tiene lugar en el borde apical de las células foliculares, sin embargo la presencia de enzimas en los compartimentos celulares es ampliamente reconocida.

La peroxidasa sería sintetizada junto con la tiroglobulina en el retículo endoplásmico rugoso, empaquetada en el aparato de Golgi y transportada hacia las vesículas apicales o exocitóticas.

Los factores que controlan los niveles de TPO en la célula no son bien conocidos en la actualidad, si bien la TSH seguramente es el factor más importante. Además y puesto que la disponibilidad de todos los substratos son esenciales en una reacción enzimática, es de suponer que además de los niveles de tiroperoxidasa, la generación de H_2O_2 , el transporte de I^- y la síntesis de tiroglobulina son factores importantes en el control de la actividad peroxidasa tiroidea. (TICE 1974).

4^a. - YODACION DE LOS RESIDUOS DE TIROSINA PRESENTES EN LA TIROGLOBULINA

Una vez sintetizada la molécula de tiroglobulina, los residuos tirosílicos de la misma son yodados por la forma oxidada de yodo, dando lugar a las yodotirosinas (MIT y DIT).

El lugar del folículo tiroideo en el que se lleva a cabo la unión del yodo orgánico con los residuos de tirosina de la molécula de Tgb ha sido objeto de controversias.

Los estudios autorradiográficos (NADLER 1974; EKHOLM 1975)

sugieren que la yodación de la Tgb ocurre en la interfase célula-colloide, si bien existen trabajos que sugieren que dicha reacción podría ser intracelular (CROFT 1970).

Puesto que la existencia de tiroperoxidasa en la membrana plasmática del polo apical parece debida a la fusión de las vesículas exocitóticas peroxidasa-positivas con la membrana plasmática, es posible que las vesículas exocitóticas conteniendo Tgb fusionen también con la membrana conteniendo tiroperoxidasa y durante el proceso de exocitosis, en el cual la enzima y la Tgb pasan a la luz del folículo, la reacción de yodación tenga lugar de tal forma que la exocitosis y la yodación de la tiroglobulina se realizarían en el mismo proceso.

La inyección aguda de TSH condiciona una rápida disminución del número de vesículas exocitóticas y un incremento paralelo de la tasa de transferencia de proteína desde las células a la luz del folículo. Este rápido efecto de la TSH sobre la yodación y exocitosis hablan en favor de que ambos procesos están interrelacionados.

La molécula de tiroglobulina constituye el sustrato fisiológico de las hormonas tiroideas, si bien pequeñas cantidades de yodoalbúmina pueden también ser producidas en condiciones normales, aumentando su formación en determinadas situaciones patológicas (GATTEREAU 1973).

Cuando la tiroglobulina es yodada, por una reacción química o enzimática, se produce una formación progresiva de MIT, DIT, T_4 y T_3 . A medida que el contenido de yodo aumenta la relación DIT/MIT, T_4/T_3 aumentan. La tiroglobulina es indudablemente el sustrato para la yodación.

Durante el proceso de yodación el contenido y proporción de tirosina y aminoácido yodado cambia, el contenido de grupos sulfhidricos (-SH) es alterado y la configuración de la molécula de tiroglobulina es modificada. El incremento de MIT y DIT representa conversión de los residuos de tirosina en MIT, y una conversión progresiva de MIT a DIT.

Estudios "in vitro" han señalado que la yodación de la tiroglobulina puede realizarse en los precursores 3 - 8 S y 12 S, pero "in vivo" la mayor yodización tiene lugar después de que la tiroglobulina ha sido sintetizada y la molécula de 17 S se ha formado.

La yodación de la molécula de tiroglobulina 17 S conduce a la formación de la molécula de tiroglobulina madura 19 S (NUNEZ y cols. 1965). El cambio en la sedimentación de la molécula probablemente es debida a una modificación en la conformación de la Tgb más que a la simple adición de I²⁷.

El mecanismo de la reacción de yodación "in vivo" no se conoce todavía, habiéndose sugerido diversas hipótesis:

- 1) Yodo molecular como agente activo.- Dado que la peroxidasa cataliza el paso de I⁻ a I₂ se pensó que éste efectuaría la yodación con independencia de la enzima. Sin embargo TAUROG (1970) ha demostrado que la velocidad de formación de I₂ es más lenta que la velocidad de yodación.
- 2) Yodinio unido al enzima como agente activo.- MORRIS y HAGER en 1966 propusieron la formación de un complejo

enzima-yodinio que podría actuar como agente yodante frente a los residuos de tirosina.

- 3) Radical I° unido al enzima como agente activo.- Hipótesis sugerida por primera vez por KLEBANOFF y cols. (1962). La oxidación del sulfito se utilizaba como indicador de la formación de radicales libres.
- 4) Yodo oxidado como agente activo.- Propuesto por MARINGTON en 1951, sugirió que la reacción de acoplamiento se llevaría a cabo sin necesidad de la enzima.

Numerosos factores influyen la reacción de yodación. El factor más importante en este sentido es la TSH, la cual puede estimular la unión del yodo tanto aguda como crónicamente. La estimulación aguda de la unión del yodo en respuesta a la TSH probablemente está relacionada con un aumento en el aporte de H_2O_2 . La estimulación crónica de la TSH condiciona un incremento de la unión de yodo a pesar de un incremento del contenido de peroxidasa en la glándula (NAGATAKI 1973).

Es posible que tanto el propio yodo como las hormonas tiroideas tengan también algún papel en la regulación. La administración de T_4 al hombre reduce la respuesta del tiroides a la acción estimulante de la TSH. "In vitro" la adición de T_3 y/o T_4 a concentraciones de 10^{-5} - 10^{-8} M inhibe la acción estimulante de la TSH sobre la actividad de la adenilciclase en el tejido tiroideo de sujetos normales o de pacientes con enfermedad de Basedow (TAKASU 1974).

Con una ingesta normal de I^{127} el tiroides humano genera alrededor de 50-100 μg de T_4 y 10-20 μg de T_3 diarios. Los niveles de H_2O_2 y de peroxidasa poseen capacidad a un "alto" nivel,

puesto que ingestas 5-10 veces superiores de yodo son captadas y unidas sin saturar el sistema.

Uno de los principales factores en el control de la formación de hormonas es el aporte de yodo. El principal efecto del déficit de yodo sobre la formación de hormonas tiroideas es una débil yodación de la tiroglobulina con un incremento en la relación MIT/DIT y de T_3/T_4 . El aumento de la producción de T_3 posiblemente se realiza espontáneamente como resultado de la pobre yodación de la Tgb y el relativo incremento de la relación MIT/DIT.

Cuando el nivel de yodación de la tiroglobulina cae por debajo de 0,1 por ciento, la formación de yodotironina decae rápidamente. Presumiblemente esto representa un estado de descompensación debido a la deficiencia de yodo y puede conducir a una situación de hipotiroidismo.

WOLFF e CHAIKOFF en 1948 observaron por primera vez como la administración de un exceso de yodo a la rata producía una inhibición de la formación de yodo orgánico por la glándula tiroidea. Este efecto es transitorio como demostraron WOLFF y CHAIKOFF un año después (1949).

NAGATAKI y INGBAR (1964) observaron que tras la administración aguda de cantidades crecientes de yoduro, se produce una respuesta bifásica de la síntesis de yodotirosinas y yodotironinas, demostrando que con incrementos moderados se produce un aumento de la síntesis hormonal y sólo superando una dosis crítica se producía una inhibición de la misma.

El efecto transitorio de esta inhibición probablemente se debe a una adaptación del mecanismo de transporte de yoduro que

da lugar a una disminución de la concentración intracelular del mismo (INGBAR 1927).

TAUROG (1970) "in vitro" comprobó como la máxima yodación se producía cuando la concentración de yoduro oscilaba entre 0,3 y 1 mM. Por encima de 1 mM la yodación comenzaba a disminuir progresivamente para inhibirse por completo a concentración de 10 mM.

Se ha comprobado como los grupos sulfidrilos (-SH) pueden jugar un papel importante en la yodación. Así la tiroglobulina pobremente yodada tiene más enlaces -SH que la tiroglobulina yodada de forma aceptable. Posiblemente los cambios en la conformación de la molécula 17 S en 19 S refleja la oxidación de los enlaces -SH.

5^a. - ACOPLAMIENTO DE LAS YODOTIROSINAS PARA FORMAR YODOTIRONINAS

HARINGTON y BARGER en 1927 propusieron que probablemente la tiroxina derivada "in vivo" del acoplamiento de dos moléculas de diyodotirosina con pérdida de una molécula de alanina. Si bien esta hipótesis fue considerada como cierta por todos los investigadores, sólo recientemente he tenido un soporte experimental, pero su mecanismo todavía es hipotético.

En 1939 VON MUTZENBECHER observó que la incubación de DIT a pH 10 y 37°C daba lugar a la formación de pequeñas cantidades de T₄. La reacción aumentaba con la adición de peróxido o hipoyodito e inhibida por los agentes reductores (HARINGTON y PITTRIVERS 1945). Estos hechos llevaron al concepto de que el acoplamiento de DIT para formar T₄ necesita la presencia de condiciones oxidantes y la ionización del grupo fenólico de la DIT.

En 1936 YIP y KLEBANOFF incubando DIT* con una fracción de tiroides, en presencia de glucosa y glucosa-oxidasa, obtuvieron pequeñas cantidades de T_4 *. Sugiriendo que el acoplamiento de DIT para formar T_4 requiere H_2O_2 y una peroxidasa.

El hecho de que la peroxidasa catálize tanto la reacción de yodación como la de acoplamiento, permite descartar la hipótesis de que se requiera otro enzima ("enzima de acoplamiento") que independientemente de la peroxidasa catalizara la reacción de acoplamiento.

Algunos autores (YIP 1964) propusieron la posibilidad de que existiesen más de una peroxidasa en el tiroides, una que catalizaría la reacción de yodación y otra la de acoplamiento. En contra de dicha hipótesis está el hecho de que la lactoperoxidasa, obtenida en forma homogénea, es capaz de catalizar tanto la reacción de yodación como la de acoplamiento de DIT a T_4 .

El hecho de que en ambas reacciones que llevan a la síntesis de T_4 , yodación y acoplamiento, intervenga el mismo enzima y además el que ambas reacciones se realicen de forma casi simultánea lleva a pensar que la reacción de acoplamiento se lleva a cabo al mismo nivel, interfase célula-coloide, que la yodación de la tiroglobulina.

En relación al mecanismo íntimo a través del cual se formaría T_4 a partir de DIT, se han postulado dos hipótesis:

a) Acoplamiento intramolecular.- TAUROG (1970) propuso que la T_4 se formaría por el acoplamiento de dos residuos de DIT, en forma de radicales libres, a la molécula de tiroglobulina, formando un quinoléter intermedio, el cual se rompería posterior-

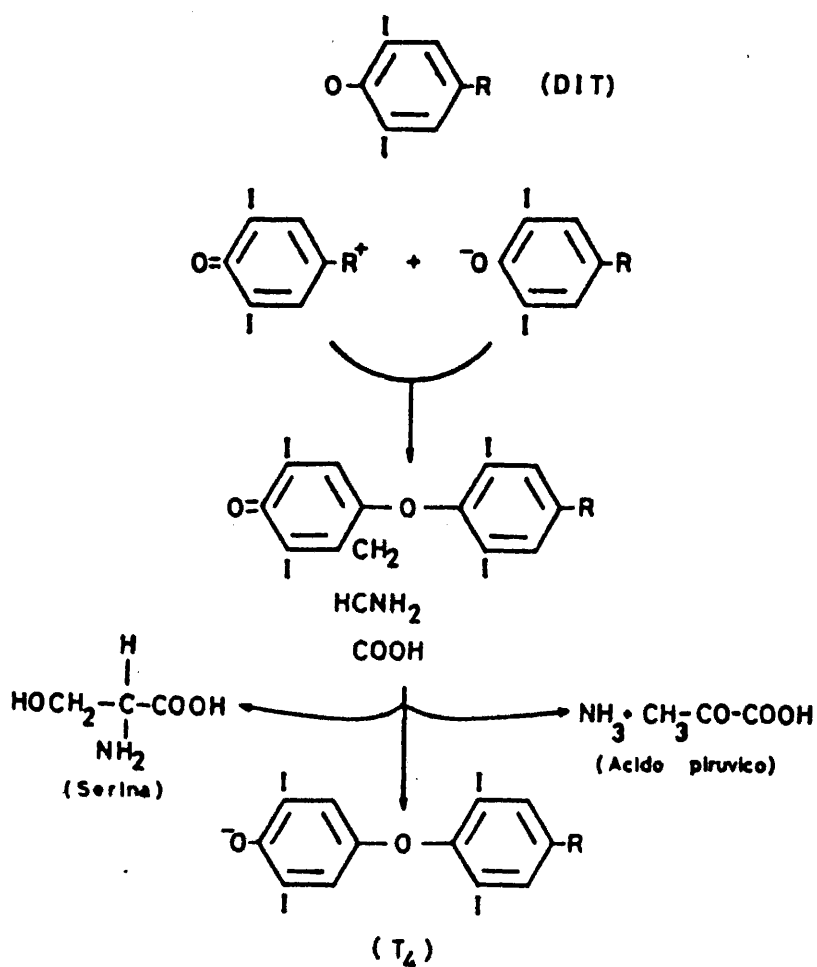


Fig. 3.- Esquema de la reacción de acoplamiento entre dos residuos de DIT para formar un residuo de T_4 (HARINGTON 1945).

mente para dar lugar por un lado a la formación de T_4 y por otro a un residuo de serina o de ácido pirúvico (fig. 3)

b) Acoplamiento intermolecular.- BLASI y cols. (1968) propusieron que la síntesis de T_4 se realizaría a través de un primer paso en que la DIT por transaminación sería transformada en ácido dihidroxifenilpirúvico (DIHPPA), el cual sería posteriormente transformado a su forma enol, la cual sería por peroxidación convertida en DIHPPA hidroperóxido que sería unido a DIT libre o bien ya unida a la tiroglobulina. La presencia de una transaminasa catalizaría la conversión de DIT a DIHPPA y una tautomerasa sería la encargada de la transformación de la forma ceto de DIHPPA en la forma enol (fig. 4).

Además de determinadas drogas antitiroideas, las cuales es conocido que inhiben la yodación de la tirosina por la peroxidasa, los dos agentes fundamentales que interfieren la reacción de acoplamiento son la ingesta de yodo y la TSH.

Diversos estudios "in vivo" e "in vitro", han demostrado que uno de los factores más importantes, si no el más importante, determinante del contenido de T_4 en la tiroglobulina es el grado de yodación de la proteína. DEME y cols. (1976) han sugerido que en concentraciones bajas, el yodo puede jugar un papel catalítico en la reacción de acoplamiento, aunque se desconoce a través de que mecanismo.

ROSENBERG y cols. (1964) descubrieron que la hipofisectomía en ratas, condicionaba una disminución del acoplamiento de yodotirosinas a yodotironinas, mientras que por el contrario la administración de TSH a ratas hipofisectomizadas lo estimularían. Dicha disminución de la reacción de acoplamiento condicionada por la hipofisectomía, sería debida a una disminución no sólo cuanti-

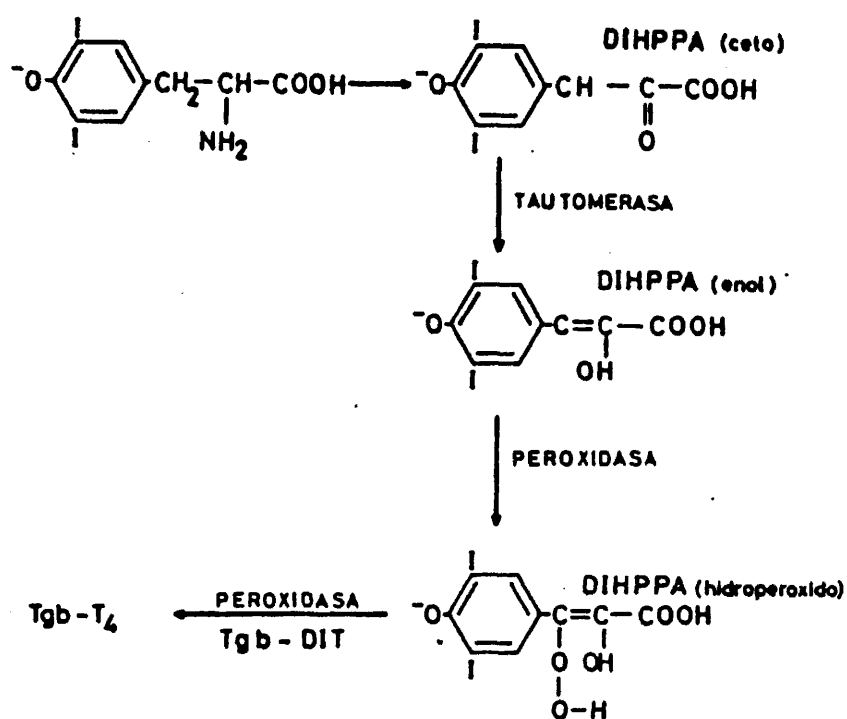


Fig. 4.- Esquema de la reacción de acoplamiento intermolecular, propuesto por BLASI y colaboradores (1968).

tativa sino también cualitativa de las reacciones enzimáticas del tiroides con inhibición de la actividad peroxidasa y de la tasa de formación de H_2O_2 (GREER y cols. 1974).

II.

SECRECION DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Una vez sintetizadas las hormonas tiroideas son almacenadas en la molécula de tiroglobulina en el coloide, desde donde serán liberadas con arreglo a las demandas del organismo. Sin embargo, para que se lleve a cabo el proceso de liberación al torrente circulatorio, la tiroglobulina debe de sufrir un proceso de degradación en el cual la unión de la T_4 y T_3 a la proteína será destruida.

Así pues el proceso de secreción de las hormonas tiroideas podemos considerarlo constituido por dos mecanismos fundamentales, en primer lugar, la degradación o hidrólisis de la tiroglobulina y en segundo lugar la secreción propiamente dicha de las hormonas tiroideas.

1ª.- HIDROLISIS DE LA TIROGLOBULINA

Diversos estudios morfológicos y autorradiográficos han permitido un exacto conocimiento del proceso de degradación de la molécula de tiroglobulina.

En animales hipofisectomizados se ha podido comprobar como a los 10 minutos de la administración de TSH por vía intravenosa se produce un aumento de la superficie de la membrana apical de

la célula folicular, determinado por un aumento del número y dimensiones de sus microvellosidades. A partir de esta superficie apical, la célula desarrolla la formación de pseudopodos que atrapan una pequeña cantidad de coloide, que a través de un proceso de endocitosis, introducen en la célula en forma de gotas de coloide (fig. 5 - 1).

Las gotas de coloide aparecen en el interior de la célula a los 10 minutos después de la inyección de TSH, aumentando su número progresivamente hasta hacerse máximo a los 30 minutos, para posteriormente ir decreciendo paulatinamente, desapareciendo a las 2-3 horas más tarde (SHISHIBA y cols, 1970).

Se ha podido comprobar mediante microinyección que las gotas de coloide, rodeadas de una membrana, contienen en su interior material con la misma densidad electrónica que el coloide a partir del cual son formadas y dan reacción PAS positiva como consecuencia de su contenido glicoproteico.

Simultáneamente, se observa como a partir de zonas próximas a la membrana basal emigran hacia la zona apical, corpúsculos con características propias de lisosomas que se funden con las gotas de coloide, que en sentido contrario se mueven por el citoplasma celular, dando lugar a la formación de "fagolisosomas". A medida que disminuye el número de lisosomas se produce un aumento paralelo del número de fagolisosomas (SELJELID 1975). (Fig. 5-2).

Los fagolisosomas emigran hacia el polo basal de la célula. Durante esa emigración se comprueba como el coloide va desapareciendo gradualmente, de tal forma que desaparece la reacción PAS positiva que presentaban, lo que sería índice de que la porción glucídica ha sido degradada. Paralelamente los fagolisosomas se hacen más pequeños hasta ser transformados de nuevo en lisosomas,

al tiempo que son liberadas proteínas yodadas.

Todos estos movimientos intracelulares se llevan a cabo merced al funcionalismo del sistema de estructuras contráctiles (microtúbulos y microfilamentos) existentes en la célula tiroidea (WOLFF y WILLIAMS 1973).

La hidrólisis propiamente dicha de la Tgb se lleva a cabo en el interior de la célula por la acción de peptidasas liberadas a partir de los lisosomas. Si bien la acción de las peptidasas sobre otras moléculas proteicas, por ejemplo la hemoglobulina, se realiza de una forma rápida, la acción de estas enzimas sobre la Tgb es mucho más lenta. PEAKE y cols. (1976) han sugerido que esta lentitud en la reacción sería consecuencia del elevado número de enlaces disulfuro existentes en la molécula, que deben ser reducidos para facilitar la proteólisis (fig. 5-3)

Una acción sinérgica de las peptidasas con glucosidasas es necesaria para obtenerse la degradación completa de las unidades oligosacáridas de la tiroglobulina. A nivel de los lisosomas han sido identificadas y purificadas diversas glicosidasas (-mannosidasa; B-N-acetilglucosaminidasa; y -galactosidasa) (CHABAUD y cols. 1971).

El análisis cromatográfico de los productos liberados por los fagolisosomas ha demostrado que se liberan pocas moléculas de yodotirosinas, una pequeña cantidad de yoduro, siendo liberadas fundamentalmente las hormonas, T_3 y T_4 en una relación equimolar distinta de la originalmente existente en la molécula de Tgb - (VANDENBROUCKE y cols. 1972).

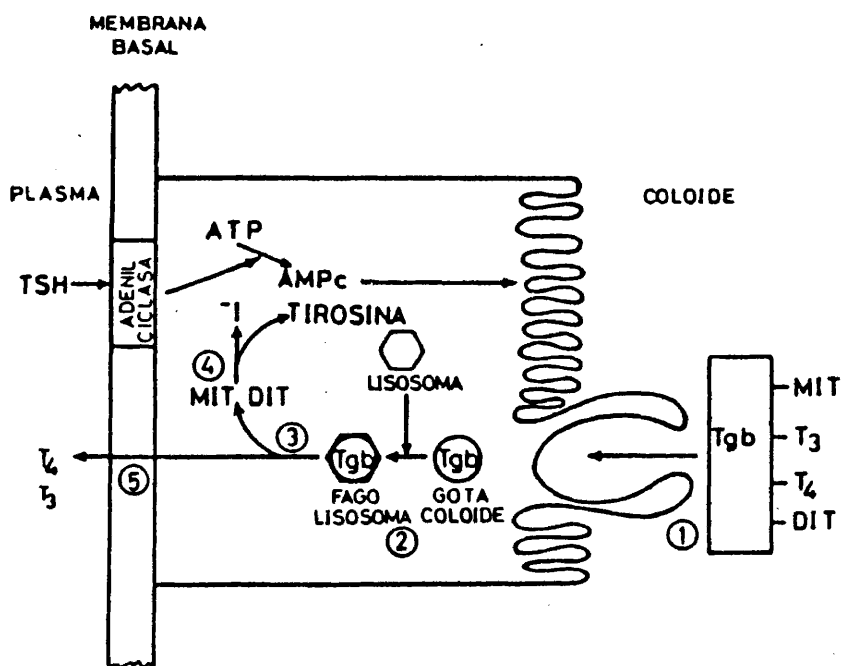


Fig. 5.- Secreción de las hormonas tiroideas:
 1) Captación de coloides; 2) Forma-
 ción de vesículas coloidales; 3)
 Hidrólisis de la tiroglobulina; 4)
 Desyodación de los residuos de MIT
 y DIT; 5) Liberación de T_3 y T_4 .

2.- SECRECION DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

En condiciones fisiológicas, tras la degradación de la molécula de Tgb, quedan libres por un lado yodotirosinas (MIT, DIT) y por otro hormonas tiroideas (T_3 , T_4).

La mayor proporción de las yodotirosinas liberadas son desyodadas rápidamente por la acción de una deshalogenasa microsomal (KOBAYASK y GREER 1971), activa frente a las yodotirosinas pero no frente a las yodotironinas, desconociéndose el lugar exacto en el que se lleva a cabo dicha desyodación (fig. 5-4°).

El yodo liberado por la acción de la deshalogenasa sobre las yodotirosinas, en parte puede salir al torrente circulatorio, pero en su mayoría es reutilizado.

El mecanismo íntimo de secreción de las hormonas tiroideas no está totalmente aclarado. Se ha sugerido que serían liberadas por exocitosis en el borde basal de la célula (SELJELID 1967), sin embargo, en la actualidad parece más verosímil que la T_3 y T_4 cruzan libremente la membrana lisosomal. Se ha sugerido que en el transporte por el citosol de la célula hasta la membrana basal, las hormonas fueran vehiculadas por proteínas ligadoras, pero hasta la actualidad no ha sido posible el demostrar esta hipótesis (fig. 5-5).

Muy diversos factores pueden modificar el mecanismo de secreción de hormonas tiroideas, bien en el sentido de estimular dicho proceso o en el de inhibirlo.

Puesto que la hipofisectomía condiciona un hipotiroidismo secundario, tanto en el hombre como en el animal de experimentación, se acepta de modo general, que en condiciones fisiológicas la secreción de hormonas tiroideas se encuentra bajo el control de

la TSH circulante. Cuando se administra TSH al hombre, la tasa de secreción de hormonas tiroideas comienza a incrementarse a los 90 minutos después de la inyección, mientras que la captación de I^{131} sólo aumenta de forma significativa 8-10 horas después de la administración de TSH (EINHORN y LARSSON, 1959).

La administración de TSH en dosis elevadas va seguida de la aparición en el plasma de cantidades crecientes de DIT y yodotironinas, particularmente T_3 .

GILMAN y RALL (1966) observaron como la TSH incrementaba rápidamente la concentración de 3'5' AMPc en el tejido tiroideo. PASTAN y WOLLMAN (1968) vieron como el dibutiril 3'5' AMPc (DBC), un análogo del AMP, reproduce en el tiroides los efectos de la TSH sobre la síntesis de fosfolípidos, la inducción de pseudópodos y formación de vesículas coloidales.

"In vitro", estudios de NEVE y DUMONT (1970), han señalado como el DBC también estimula la hidrólisis de la tiroglobulina y la liberación de T_3 y T_4 por el tiroides (TENOVE 1970) de una manera similar a como lo realiza la TSH.

KAWAKO y cols. (1969) observaron como la prostaglandina E_1 (PGE_1) incrementaba la concentración de AMPc en el tejido tiroideo del perro. Posteriormente, ONAYA y SOLOMON (1970) observaron como la PGE_1 produce un incremento de 40-100 veces en el número de vesículas de coloide intracelulares, en fragmentos de tejido tiroideo del perro. YU (1972) ha sugerido que la PGE_1 podría mediar los efectos de la TSH sobre el tiroides, hipótesis que ha sido criticada por WOLFF (1973).

Los antagonistas de las prostaglandinas, polifloretín fosfato (PPP); 7-oxa-13-ácido prostanoico (PY_1) y el ácido 7-oxa-15-

- 30 -

hidroxi-13 prostanoico (PY_2) bloquean el incremento de la activi
dad adenil ciclasa inducido por TSH (SATO 1972).

OWAYA y cols. (1969), han encontrado que la clorpromazina
bloquea el incremento de la formación de vesículas coloidales in-
ducido por la TSH, en fragmentos de tejido tiroideo de perro "in
vitro".

III

YODOTIRONINAS CIRCULANTES

1ª.- NATURALEZA DE LAS YODOTIRONINAS CIRCULANTES

El primer compuesto, biológicamente activo, derivado de la glándula tiroides fue aislado por KENDALL en 1915, asignándosele el nombre de tiroxina. Posteriormente HARINGTON y BARGER (1927) establecen su estructura, identificándola como la 3, 5, 3', 5' tetraiodotironina (T_4).

Veinticinco años más tarde otro compuesto, también considerado como derivado del tiroides, fue caracterizado e identificado como la 3, 5, 3' triiodotironina (T_3) simultáneamente por GROSS y PITT- RIVERS (1952) y por ROCHE, LISSITZKY y MICHEL (1952).

Con posterioridad, el desarrollo de métodos radioinmunológicos específicos ha permitido su aplicación al estudio de la concentración, fuentes y metabolismo, no sólo de las hormonas tiroideas hasta entonces convencionales, la T_4 y la T_3 , sino de otras yodotironinas existentes en el plasma humano normal recientemente reconocidas.

En 1974, CHOPRA demostró en el plasma humano normal la existencia de una tercera yodotironina, que identificó como la

3, 3' 5' Triiodotironina (reverse T_3 , rT_3) denominación que le fue asignada al comprobar que la posición que ocupan los átomos de yodo en su molécula, es totalmente la opuesta a la que ocupan en la T_3 (fig. 6).

BURMAN y cols. (1976) identifican la 3, 3' Diiodotironina ($3, 3'-T_2$) y en ese mismo año RUDOLPH (1976) confirman la existencia de la 3' - 5' Diiodotironina ($3', 5'-T_2$). En 1980 - PANGARO y cols. desarrollan un radioinmunoanálisis específico con el cual consiguen determinar en el plasma otra yodotironina, identificada como la 3 - 5 Diiodotironina ($3, 5-T_2$). Por último la existencia de dos monoiodotironinas, la $3'-T_1$ y la $3-T_1$ han sido demostradas también como componentes normales del suero humano.

Además de la existencia de estas yodotironinas, BURGER (1977) y NAKAMURA (1978) demuestran la existencia en el suero humano de cantidades cuantificables de ácido tetraiodotiroacético (TETRAC) y de ácido triiodotiroacético (TRIAC).

La estructura de las diversas yodotironinas circulantes en el plasma se encuentra representada en la fig. 6.

De las diversas iodoironinas existentes en el plasma, se ha comprobado como la T_3 , T_4 , TRIAC y TETRAC tienen actividad calorigénica, siendo su potencia aproximadamente 300: 100: 21: 11 respectivamente. Al mismo tiempo se ha demostrado como ni la rT_3 ; $3, 3'-T_2$; $3', 5'-T_2$ ni $3'-T_1$ o $3-T_1$ tienen propiedades estimulantes del metabolismo.

A la vista de la existencia de diversas iodoironinas circulantes y de su diferente actividad como "hormona tiroidea" podemos preguntarnos ¿qué podemos considerar en realidad como hormona tiroidea?

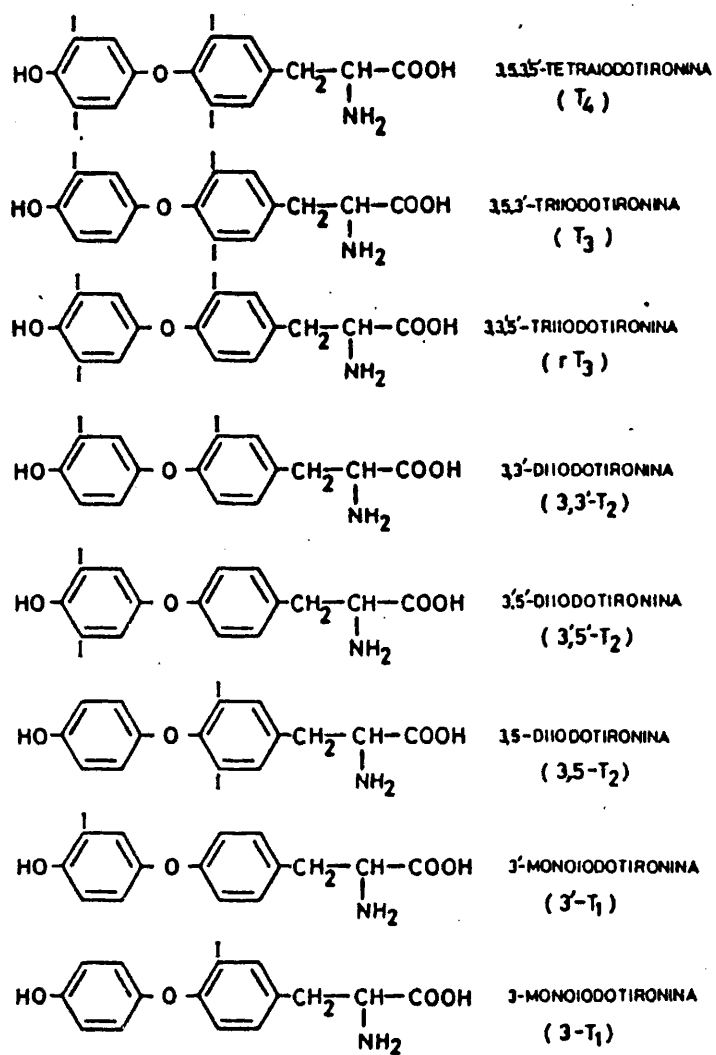


Fig. 6.- Estructura de las yodotironinas circulantes en el plasma.

Hemos visto como el acoplamiento intratiroideo de los derivados fenólicos yodados conduce a la formación de tiroxina (T_4). Por otro lado, sabemos hoy día, como comentaremos más adelante, que la T_3 y la rT_3 no son productos regulares de las células foliculares, sino que se encuentran en el tiroides derivando de la conversión local parafolicular a partir de la T_4 .

Ante estos hechos parece lógico aceptar a la T_4 como hormona tiroidea y considerar a los restantes derivados yodados, producto de la conversión de la T_4 (fig. 7) (HESCH 1981).

2.- PROTEINAS TRANSPORTADORAS

Es conocido desde hace tiempo que las hormonas tiroideas se encuentran íntimamente asociadas con las proteínas séricas, de forma tal que si bien no forman parte de la molécula proteica, pueden ser precipitadas con ella y, sin embargo, no pueden ser separadas de ella por diálisis o ultrafiltración.

La primera evidencia de la existencia en el suero de una proteína que fijaba específicamente a la T_4 fue obtenida por GORDON y cols. (1952); esta proteína es hoy día conocida como "globulina fijadora de tiroxina" (Thyroxine - binding - globulin, TBG) y constituye la principal proteína transportadora de yodotironinas en el plasma.

La albúmina, se ha demostrado que también actúa como proteína transportadora de yodotironinas, habiéndose encontrado que si bien su afinidad para la T_4 es baja, su elevada concentración en el suero hace que su capacidad para fijar yodotironinas sea prácticamente ilimitada.

En 1958, INGBAR demostró la existencia de una tercera proteína fijadora de tiroxina en el suero, a la que por emigrar -

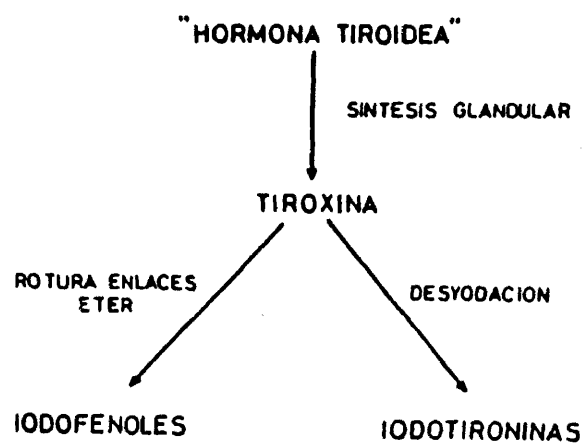


Fig. 7.- Definición de "hormonas tiroideas"

electroforéticamente en la zona anterior a la albúmina, se ha denominado "prealbúmina fijadora de tiroxina" (tyroxina - binding - prealbumin, TBPA).

Mediante estudios "in vitro" se ha establecido que la TBG y la TBPA son los principales transportadores de T_4 , mientras que la albúmina sería un débil y secundario transportador.

Las potencias relativas de afinidad de la TBG para la T_4 , T_3 y rT_3 son 100, 9 y 38 respectivamente.

La TBG ha sido aislada a partir del plasma humano. Presenta un peso molecular de aproximadamente 60.000 y su concentración en el plasma, en condiciones normales, es de aproximadamente 2 mg/100 ml. Esta cantidad es capaz de fijar aproximadamente 20 μ g de T_4 . Su vida media en el plasma humano es de alrededor de cinco días.

Se ha demostrado que la TBG es normalmente responsable - del transporte de la mayor parte de la T_4 circulante, aproximadamente un 75 por ciento. Su afinidad por la T_3 , como antes señalamos, es menor que para la T_4 .

La unión de la T_4 a la TBG puede ser inhibida por diversos compuestos orgánicos, como las fenilhidantoinas, salicilatos, ácido anilidonaphtalenesulfónico y el diclorodifenildicloroetano.

La TBPA también ha sido aislada del plasma humano. Su peso molecular es de aproximadamente 50.000 y su concentración plasmática de alrededor de 25 mg/100 ml. Esta cantidad de TBPA puede ligar aproximadamente 200 μ g de T_4 . Su vida media en el plasma es de unos 4 días.

El papel que cumplen las proteínas transportadoras de hormonas tiroideas es múltiple. Por un lado aumentan la capacidad efectiva del plasma para almacenar hormonas; en segundo lugar proporcionan al organismo un "pool" de hormonas tiroideas rápidamente intercambiable, capaz de almacenar hormonas adicionales o de liberar hormonas para su rápido transporte a los tejidos. Por último, actuando a modo de "buffers", las proteínas transportadoras pueden influir la regulación de las concentraciones de hormonas en el plasma.

3ª.- DISTRIBUCION EN EL PLASMA DE LAS YODOTIRONINAS

A) Tiroxina (T_4)

La tetraiodotironina (T_4) es segregada directamente al plasma, habiéndose calculado que su tasa de producción (PR- T_4) es de 90 $\mu\text{g}/\text{día}$ (ODDIE 1966; VAN MIDDLESWORTH 1974). (Fig. 8)

Una vez en el plasma se une rápidamente a las proteínas transportadoras, fundamentalmente a la TBG, quedando una pequeña fracción libre o no ligada (FT $_4$). El "pool" plasmático de T_4 está constituido por la suma de la hormona unida a las proteínas más la forma libre, considerándose el "pool" plasmático total de aproximadamente 240 μg , mientras que la forma libre solamente representa una pequeña fracción (2,03 por ciento).

La concentración plasmática de T_4 total, medida mediante radioinmunoanálisis, en el sujeto eutiroideo varía, según las diferentes metodicas utilizadas, entre 6-10 $\mu\text{g}/100 \text{ ml.}$ de media siendo su posible valor medio verdadero de 8 $\mu\text{g}/100 \text{ ml.}$

Estimaciones recientes sobre la concentración de T_4 libre (F T_4) señalan una tasa de 2,4 $\mu\text{g}/100 \text{ ml.}$

B) Triiodotironina (T_3)

La tasa de producción diaria de T_3 (PR- T_3) se calcula alrededor de 22-47 $\mu\text{g}/\text{día}$. Al mismo tiempo se ha comprobado que la tasa de secreción tiroidea (TSR) de T_3 varía entre 4,6 y 8,4 - $\mu\text{g}/\text{día}$. Ante estos datos es indudable que la secreción de T_3 por el tiroides es responsable de una mínima parte de la T_3 circulante (Fig. 8).

En la actualidad, y ante diversos hechos que más tarde comentaremos, se ha podido comprobar que la mayor parte de la T_3 circulante no es segregada por el tiroides, sino que deriva de la transformación extratiroidea, mediante desyodización, de la T_4 en T_3 . Estudios de la producción diaria de T_3 en sujetos hipotiroideos, en tratamiento sustitutivo con T_4 apoyan plenamente esta conclusión; habiéndose comprobado como en el sujeto normal, el metabolismo periférico de la T_4 contribuye al 90% de la tasa de producción diaria de T_3 (SURKS 1973) (Fig. 8).

La concentración sérica de T_3 total en los sujetos eutiroideos varía entre 110-180 ng/100 ml.

C) "Reverse T_3 " (rT_3)

Los datos existentes hasta la actualidad sugieren que la rT_3 es generada en parte por secreción directa por el tiroides y en una proporción mayor por desyodización de la T_4 (CHOPRA 1974; BORMAN 1977; GAVIN 1977).

La evidencia que sugiere una secreción directa por el tiroides, deriva de la observación de la existencia de rT_3 en el interior de la glándula tiroides y de la demostración de un ligero gradiente arterio-venoso a través del tiroides (WESTGREN 1976; HOOPER Y cols. 1978).

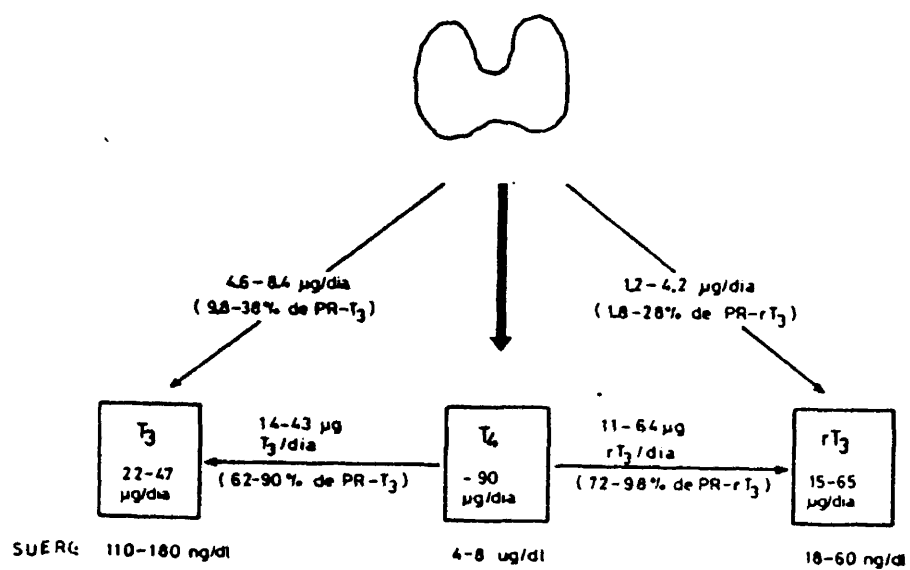


Fig. 8.- Tasa de secreción, producción y niveles plasmáticos de T_3 , T_4 y rT_3 .

La tasa de secreción tiroidea de rT_3 se ha calculado en 1,2 a 4,2 $\mu\text{g}/\text{día}$, lo cual representa tan solo un 1,8 - 28 por ciento de la tasa de producción (PR-r T_3) lo cual demuestra claramente que la secreción directa por parte del tiroides contribuye sólo con una mínima fracción a la tasa de producción (Fig. 8).

Mediante determinación por radioinmunoanálisis, la concentración sérica de rT_3 en el hombre normal varía para algunos - (CHOPRA 1974; NICOD 1976; GAVIN 1977) entre 30-40 ng/100 ml, - mientras que otros autores señalan niveles medios del orden de 18 ng/100 ml. (BURMAN 1977). El aclaramiento metabólico (MCR-r T_3) se ha calculado varía entre 82 y 108 litros/día (CHOPRA 1976), lo cual lleva a calcular la tasa de producción (PR-r T_3) comprendida entre 15-65 ng/día, lo que indicaría que el 97,5 por ciento aproximadamente de la concentración sérica de rT_3 deriva de la degradación periférica de la T_4 (Fig. 8).

Utilizando un radioinmunoanálisis específico (CHOPRA 1974) demostró de una forma concluyente que la rT_3 es un componente normal del suero humano en donde, según sus estudios, se encontraría a una concentración media de $40,5 \pm 10,4$ ng/100 ml.

Esta concentración media se eleva en los sujetos hipertiroides en los que pueden detectarse niveles del orden de 103 ± 49 ng/100 ml., mientras que en los hipotiroideos disminuye ($18,61 \pm 9,2$ ng/100 ml.). Sin embargo los sujetos hipotiroideos tratados con T_4 sintética tienen niveles normales de rT_3 , lo que sugiere que la conversión periférica de la T_4 es la principal fuente de rT_3 .

Estos resultados de CHOPRA han sido conformados por otros, si bien la concentración sérica de rT_3 en los sujetos eutiroideos varía según los diversos autores. Por ejemplo MEINHOLD (1975) - encuentra niveles más bajos (7-41 ng/100 ml) mientras que NICOD

(1976) y BURMAN (1977) los detectan a un rango más elevado (25-65 ng/100 ml, 36-84 ng/100 ml, respectivamente).

WEEKE y cols. (1980) han seguido los niveles plasmáticos de rT_3 en un grupo de sujetos normales durante 24 h. mediante determinación cada media hora, no encontrando más modificación que una discreta disminución coincidiendo con las horas del sueño, no observando modificación con las comidas.

D) 3 - 3' Diodotironina (3, 3' - T_2)

ROCHE (1959) y FLOCK (1960) tras la administración de T_3 y rT_3 marcadas con I^{125} a animales de experimentación, detectaron 3, 3' - T_2 marcada con I^{125} en el suero y en el riñón, con lo cual pusieron de relieve que la conversión periférica es una fuente de 3, 3' - T_2 . Más recientemente, estas observaciones han sido confirmadas en la especie humana (FUDOLPH 1976).

Si bien BURMAN y cols. (1977) han detectado 3, 3' - T_2 en extractos de glándula tiroides, los estudios dirigidos a demostrar una secreción directa por la misma no han sido concluyentes dado que, por ejemplo, el aumento detectado en el plasma de 3, 3' - T_2 tras la administración de TRH o TSH (BURMAN 1977) puede derivar más de la conversión periférica que del estímulo de su secreción por el tiroides.

WU y cols, en 1976 desarrollaron un radioinmunoanálisis específico para 3, 3' - T_2 , señalando que la tasa media en el hombre normal es de $7,6 \pm 2,4$ ng/100 ml. presentando los hipertiroides niveles de $20,2 \pm 7,5$ ng/100 ml. y los hipotiroideos de $6 \pm 2,2$ ng/100 ml.

BURMAN 1977 ha señalado niveles ligeramente más elevados - en el sujeto normal 17 ± 1 ng/100 ml.) mientras que FABER y cols.

(1979) encuentran una tasa media en el sujeto normal de $1,9 \pm 0,8$ ng/100 ml., que asciende en el hipertiroidismo a $7,8 \pm 4,2$ ng/100 ml, y se reduce a $0,5 \pm 0,4$ ng/100 ml. en los hipotiroides.

GAVIN ha señalado que la tasa media de aclaramiento metabólico en el sujeto eutiroides era de 723 litros/día y la tasa de producción diaria de $39 \mu\text{g/día}$. GEOLA y cols. (1979) han señalado una concentración plasmática media de $4,0 \pm 0,6$ ng/100 ml. con una tasa de aclaramiento metabólico de 560 ± 59 litros/día y una tasa de producción de $2,3 \pm 4,5 \mu\text{g/día}$. GALEAZZI (1980) ha descrito una tasa de aclaramiento metabólico de 926 ± 142 litros/día y una tasa de producción de $23,7 \pm 8,2$ ng/minuto o de 34 ± 12 ng/día.

E) 3' - 5' Diodotironina (3', 5' - T_2)

BURMAN y cols. en 1978 desarrollaron un radioinmunoanálisis específico, demostrando que la 3', 5' - T_2 es un componente normal del suero humano, encontrando unos niveles medios en el sujeto eutiroides de $5,0 \pm 0,3$ ng/100 ml., mientras que en los hipertiroides era de $10,8 \pm 0,8$ ng/100 ml. e indetectable en los hipotiroides.

CHOPRA y cols. (1978) señalan niveles medios de $6,4 \pm 2,4$ ng/100 ml. en los sujetos eutiroides; $4,2 \pm 3,5$ ng/100 ml. en los hipotiroides y $14,9 \pm 7,7$ ng/100 ml. en los hipertiroides. Comprobando como la administración oral de $300 \mu\text{g}$ de $r T_3$ al sujeto normal condiciona a la hora una elevación máxima de los niveles de 3', 5' - T_2 .

FABER y cols. (1979) encuentra niveles medios de 3, 5'- T_2 , en el sujeto normal, de $3,9 \pm 1,5$ ng/100 ml, sin diferencias significativas entre hombres y mujeres, ni en relación con la edad. En los sujetos hipertiroides la concentración media varía de -

14,4 \pm 5,6 ng/100 ml. y en los hipotiroideos de 1,3 \pm 1,0 ng/100 ml. En cinco sujetos hipotiroideos tratados con T₄ estudia el metabolismo extratiroideo encontrando que su tasa de aclaramiento metabólico es de 299 litros/día, una tasa de producción diaria de 12,6 μ g/día y una vida media en el suero de 10.6 horas.

Según GEOLA y cols. (1979) la tasa de aclaramiento metabólico sería de 159 \pm 21 litros día y la tasa de producción de 10,9 \pm 1,5 μ g/día.

SMALLRIDGE y cols. (1981) estudiando el aclaramiento metabólico y la tasa de producción de 3', 5' Díiodotironina en el hiper e hipotiroidismo señalan que la tasa de aclarado metabólico y la tasa de producción varían directamente con el estado funcional del tiroides, de tal forma que la 5' desyodización de la 3', 5' - T₂ a 3' - T₄ se encuentra aumentada en los sujetos hipertiroideos.

F) 3' Monoiodotironina (3' - T₁)

SMALLRIDGE y cols. (1979) mediante radioinmunoanálisis para la determinación directa de 3' - T₁ en el suero, no encuentran niveles detectables en el sujeto normal, sugiriendo que los niveles existentes son más bajos que los límites de sensibilidad del método. Sin embargo, en los sujetos hipertiroideos encuentran niveles medios de 6,5 \pm 3,0 ng/100 ml.

Mediante extracción y liofilización del suero señalan haber detectado niveles de 3' - T₁ que varían entre 2 y 2,5 ng/100 ml. en el sujeto normal.

CHOPRA y cols. (1980) han descrito también un RIA para la valoración plasmática de 3' - T₁, cuya sensibilidad es superior al descrito por SMALLRIDGE, detectando valores de hasta 0,5 ng/dl,

encontrando una tasa plasmática en el sujeto normal de $1,4 \pm 0,4$ ng/ dl, que se encuentra disminuida en los hipotiroideos ($0,7 \pm 0,2$ ng/dl) y aumentada en el hipertiroidismo.

CORCORAN y EASTMAN (1981) mediante un radioinmunoanálisis heterólogo, con una sensibilidad de aproximadamente 3,2 pmol/l. encuentran una tasa de $3' - T_1$ en el suero humano eutiroides en 7,4 pmol/l, que aumenta a 30,8 pmol/l en los hipertiroides y es de 4,1 pmol/l en los hipotiroideos.

Tras la administración de $3, 3' - T_2$ a dos voluntarios normales, encuentran en ellos niveles plasmáticos de $3' - T_1$, con lo que demostró que la $3' - T_1$ deriva de la conversión por desyodización de la $3, 3' - T_2$ en los tejidos periféricos.

4^a ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LAS YODOTIRONINAS

El conocimiento relativo a la función biológica de la T_4 y de sus derivados del metabolismo periférico, es más complejo que el del origen de estos compuestos.

En los mamíferos, la T_3 es aproximadamente 3-5 veces más potente que la T_4 en actividad calorigénica y supresora de TSH, los dos efectos más específicos de las hormonas tiroideas. El TRIAC y el TETRAC presentan tan solo alrededor de un 10-20 por ciento de la actividad de la T_4 , mientras que otras yodotironinas incluyendo la rT_3 ; $3, 3' - T_2$; $3, 5' - T_2$; $3' - T_1$ y $3 - T_1$ son inactivas tanto desde el punto de vista calorigénico como supresor de la TSH.

Es un hecho evidente, que la conversión de la T_4 en T_3 representa un mecanismo importante de la expresión biológica de aquella hormona. Así, muchos autores sugirieron que la T_4 por sí misma carecería de actividad biológica y que su función fundamen

tal sería actuar como una prohormona. Sin embargo, existen datos suficientes acumulados durante los últimos años que indican como la T_4 es capaz de ejercer efectos biológicos sin conversión previa en T_3 .

Por ejemplo, se han descrito casos de hipotiroidismo clínico en sujetos en los que las tasas de T_3 total y libre se encontraban en límites normales, mientras que la T_4 se encontraba disminuida (CHOPRA 1973). Por otro lado, se ha comprobado como puede mantenerse una situación de eutiroidismo con niveles de T_3 disminuidos y T_4 normal, tal como ocurre en el recién nacido o en el adulto, en una gran variedad de situaciones clínicas (desnutrición, enfermedades agudas o crónicas, hepatopatías crónicas, etc.) o por la acción de diversos fármacos (DXM; amiodarona, ácido iopanoico, etc.) situación conocida como "síndrome de T_3 baja" (CHOPRA 1973; VAGENAKIS 1975; CHOPRA 1975; BORG 1976; BURGER - 1976). Es también un hecho evidente como en los habitantes de zonas de endemia los niveles séricos de TSH se correlacionan negativamente con la tasa de T_4 en un elevado grado de significación y sin embargo no se correlacionan con los niveles de T_3 - (CHOPRA 1975).

La administración a sujetos normales de ácido yopanoico, un inhibidor de la conversión extratiroidea de T_4 en T_3 , no se asocia con un cambio en la termogénesis a pesar de que la T_3 se reduce de forma significativa (BURGER 1976).

En otros aspectos, se sabe como la T_4 estimula la eritropoyesis a través de inducir la formación de eritropoyetina en la especie humana, con una potencia igual o incluso superior a como lo hace la T_3 (GOLDE 1977). Inhibe la fosfodiesterasa en el hueso de rata, con una potencia superior a la de la T_3 (MARCUS 1975). Por último, la T_4 suprime la secreción de TSH, en fragmentos de hipófisis de rata, en condiciones en las cuales no existe o es mínima la conversión de T_4 en T_3 (CHOPRA 1978).

Todos estos estudios sugieren que la conversión de T_4 en T_3 es una sofisticación biológica que da lugar a una máxima eficacia de la T_4 , pero que la T_4 "per se" es capaz de ejercer efectos biológicos cuantitativamente significativos, cuando su conversión a T_3 no se lleva a cabo o ha sido bloqueada.

Estudios preliminares "in vitro" llevados a cabo en hipófisis de rata y hombre sugirieron que localmente, a nivel de la hipófisis, se produciría T_3 a partir de la T_4 (GRINBERG 1963; VOLPERT 1966). Estudios posteriores de GALTON y cols. (1976) no lograron confirmar estos trabajos.

Recientes estudios han señalado, sin embargo, la importancia de la conversión "in situ" de la T_4 en T_3 a nivel de la hipófisis de rata, con TSH suprimida con T_4 . Habiéndose señalado que alrededor del 40-50 por ciento de la T_3 existente a nivel de la hipófisis de rata deriva de la conversión local de T_4 en T_3 . Interesantemente, esta fuente de T_3 hipofisaria permanece normal durante el ayuno (SILVA 1978) y quizás también en otras situaciones con T_3 baja, en las que los niveles de TSH permanecen normales.

Dado que a excepción de la T_4 y la T_3 las otras yodotiroquinas son inactivas con respecto a la estimulación del consumo de oxígeno y en la supresión de la secreción de TSH, cabría pensar que dichos compuestos son simplemente productos de degradación del metabolismo. Sin embargo, algunos de estos compuestos, se ha comprobado que son capaces de ejercer diversos efectos biológicos.

Así, por ejemplo, la rT_3 y la $3', 5' - T_2$ son potentes inhibidores de la conversión de T_4 en T_3 en los homogeneizados de hígado y riñón de rata (CHOPRA 1977; CHIRASEVEENPRADUD y cols. 1978).

La rT_3 y posiblemente también la $3', 5' - T_2$, puede regular la disponibilidad en las células del compuesto activo T_3 , por sus efectos en el núcleo, y modular los efectos de las hormonas tiroideas.

Otra actividad biológica de la rT_3 incluye la estimulación de la eritropoyesis inducida por la eritropoyetina en la médula del ratón (GOLDE y cols. 1977).

La rT_3 inhibe, en los adipocitos de rata, el efecto lipolítico de la T_3 (HAGG 1978).

Al igual que la T_3 , la rT_3 estimula la actividad de la aminotransferasa L - T_3 en el hígado de rata (FISHMAN y cols. - 1977). También se ha comprobado como estimula el transporte de aminoácidos en el hueso de embrión de pollo (ADAMSON 1967).

Por último, se ha observado como rT_3 estimula la captación de aminoácidos por los timocitos aislados de rata 1,4 veces más intensamente a como lo hace la T_4 , mientras que la T_3 es 3 veces más activa que la T_4 (GOLFINE y cols. 1976). Otras iodotironinas ($3, 3' - T_2$; $3, 5 - T_2$; $3-T_1$ y $3' - T_1$) también estimulan la captación de aminoácidos por los timocitos de rata con una potencia inferior a la de la T_4 .

Si bien varios de los efectos anteriormente señalados han sido observados "in vitro", empleando dosis suprafisiológicas de yodotironinas, parece claro que además de la T_3 y T_4 otras yodotironinas no son totalmente inertes metabólicamente.

Los datos disponibles hasta la actualidad parecen indicar que no conocemos todavía todos los efectos de las yodotironinas. Es posible que varias yodotironinas sean inactivas respecto a algunos de los efectos metabólicos conocidos de las hormonas tiroi-

deas, por ejemplo, para la calorigénesis, pero no lo sean para otros, o bien que dichos efectos estén influidos por el propio tejido efector (CHOPRA 1980).

Indudablemente, en el momento actual es imposible excluir un papel biológico a alguno de estos productos, bien sea a nivel del núcleo o de receptores extranucleares.

IV

METABOLISMO DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Las hormonas tiroideas pueden seguir diversos caminos metabólicos en el organismo, pudiendo bien transformarse bioquímicamente o degradarse, proceso que incluye la desyodización, descarboxilación, desaminación y la ruptura del enlace éter (fig. 9) y en segundo lugar ser excretadas por la orina y heces.

1ª.- DEGRADACION DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

A) Desyodización

Diversos estudios, llevados a cabo en las dos décadas pasadas, señalaron que la mayor parte de la T_4 , aproximadamente un 85 por ciento, sería metabolizada por desyodización (BERSON y YALOW 1954; INBBAR y FREINKEL 1955).

Hace aproximadamente veinte años, poco después de la identificación y aislamiento de la T_3 , se sugirió la posibilidad de que la T_4 se transformase en T_3 en los tejidos periféricos, sin embargo, los estudios realizados en este sentido (PITT-RIVERS y cols. 1955; LASSITER y cols. 1958) no aportaron conclusiones definitivas a esta hipótesis, que permaneció en el olvido hasta el comienzo de la década de los 70 en que diversos trabajos de BRAVERMAN y cols. (1970); PITTMAN y cols. (1971) y SURKS y cols. (1973) demostraron de forma concluyente que existe una conversión extratiroidea de T_4 en T_3 .

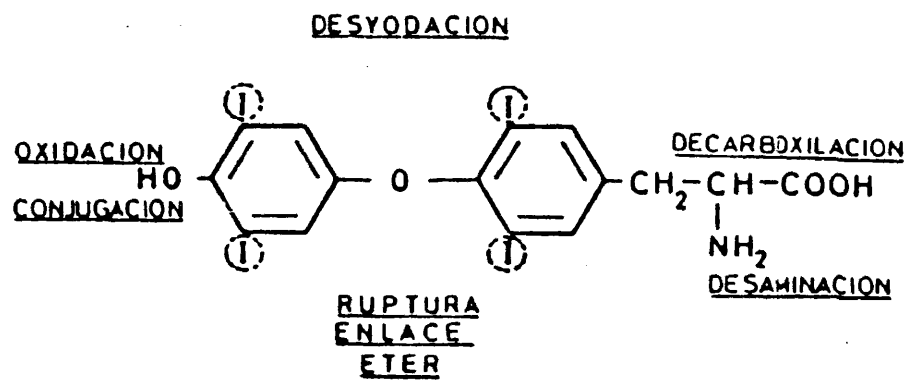


Fig. 9.- Vías metabólicas de la tiroxina

Estudios recientes de CHOPRA (1976), GAVIN y cols. (1977) han señalado que aproximadamente del 80-89 por ciento de la tasa de producción diaria de T_4 es transformada por desyodización en T_3 y rT_3 , sugiriendo que la monodesyodización de la T_4 es un camino dominante de su metabolismo.

La conversión de la T_4 en T_3 se ha demostrado "in vitro" en diversas especies animales y en tejidos humanos, incluyendo hígado, riñón, corazón, fibroblastos y leucocitos (STERLING y cols. 1973; REFETOFF 1972; WOEBER e INGBAR 1973; GREEN 1976; VISSER y NEWMANN 1976; CHOPRA 1976).

Estudios con homogeneizados de tejidos han demostrado que, por gram de tejido, los dos órganos en los que se lleva a cabo con mayor intensidad la monodesyodización de la T_4 en T_3 son el hígado y el riñón. Sin embargo, debido a su gran masa, el tejido muscular es una importante fuente de producción de T_3 en los tejidos periféricos.

Es hecho observado por CHOPRA (1977) de que la tasa de conversión de T_4 en T_3 en homogeneizados de hígado o riñón de rata depende del pH y de la temperatura, sugieren que dicho proceso es de naturaleza enzimática, estando la actividad presente fundamentalmente a nivel de los microsomas y en las fracciones de las membranas (VISSER y cols. 1976; LEONARD y cols. 1978).

Dicho proceso enzimático está mediatizado por un sistema de yodotransferasas-desyodasas específico, que actuaría tanto sobre la T_4 como sobre la T_3 , pero no sobre las yodotirosinas (MIT y DIT) (OPENHEIMER y SURKS 1971).

Durante la vida fetal, se ha comprobado que la transformación de la T_4 a T_3 se encuentra inhibida mientras que la producción de T_3 a partir de la T_4 se lleva a cabo con normalidad o -

incluso acelerada en relación con el adulto (CHOPRA 1974). Una disociación similar se ha observado en sujetos eutiroideos afectados de diversos procesos patológicos (BERMUDEZ y cols. 1975). Estas y otras observaciones similares demuestran que si la T_3 y rT_3 séricas pueden variar su concentración en sentido opuesto en diversas situaciones, la desyodización de la T_4 no es un proceso que se lleve a cabo de una forma aleatoria sino que está sujeta a alguna forma de control, al tiempo que hace pensar en la posible existencia de dos o más enzimas desyodizantes, con diferente especificidad por uno u otro de los anillos de la molécula de T_4 . De hecho existen datos en favor de la existencia de una yodotiro-nina -5'-desyodasa que catalizaría la desyodización del I en posición 5' de la molécula de T_4 , dando lugar a la T_3 , y una yodotiro-nina -5-desyodasa que lo haría con el I en posición 5 dando lugar a la rT_3 (fig. 10). (VISSER 1978).

Cuando se ha estudiado la localización de la actividad de la T_4 -5'-desyodasa a nivel subcelular en homogeneizados de hígado de rata, se ha podido comprobar como además de la enzima en la fracción microsómica se requiere la presencia de un factor soluble para que se lleven a cabo las reacciones enzimáticas. Este factor puede ser reemplazado de manera efectiva por diversos agentes, como son mercaptoetanol, ditionitroto (DTT) o glutathion reducido (CHOPRA 1978). Estas observaciones sugieren que la desyodización enzimática es un proceso de reducción en el que el glutathion reducido actúa como cofactor. La importancia de los grupos sulfidrilos en este proceso es de gran transcendencia. Se ha podido comprobar que aquellos agentes capaces de bloquear los grupos sulfidrilos, como son el ácido iodoacético, la N-etil-maleimida, el glutathion oxidado y los iones plata o mercurio, inhiben la actividad de la desyodasa. Por el contrario, la actividad enzimática es estimulada por el EDTA (VISSER y cols. 1976).

En ratas mantenidas en ayuno, se ha observado una disminución de glutathion reducido (SGH) en el citosol celular, el cual

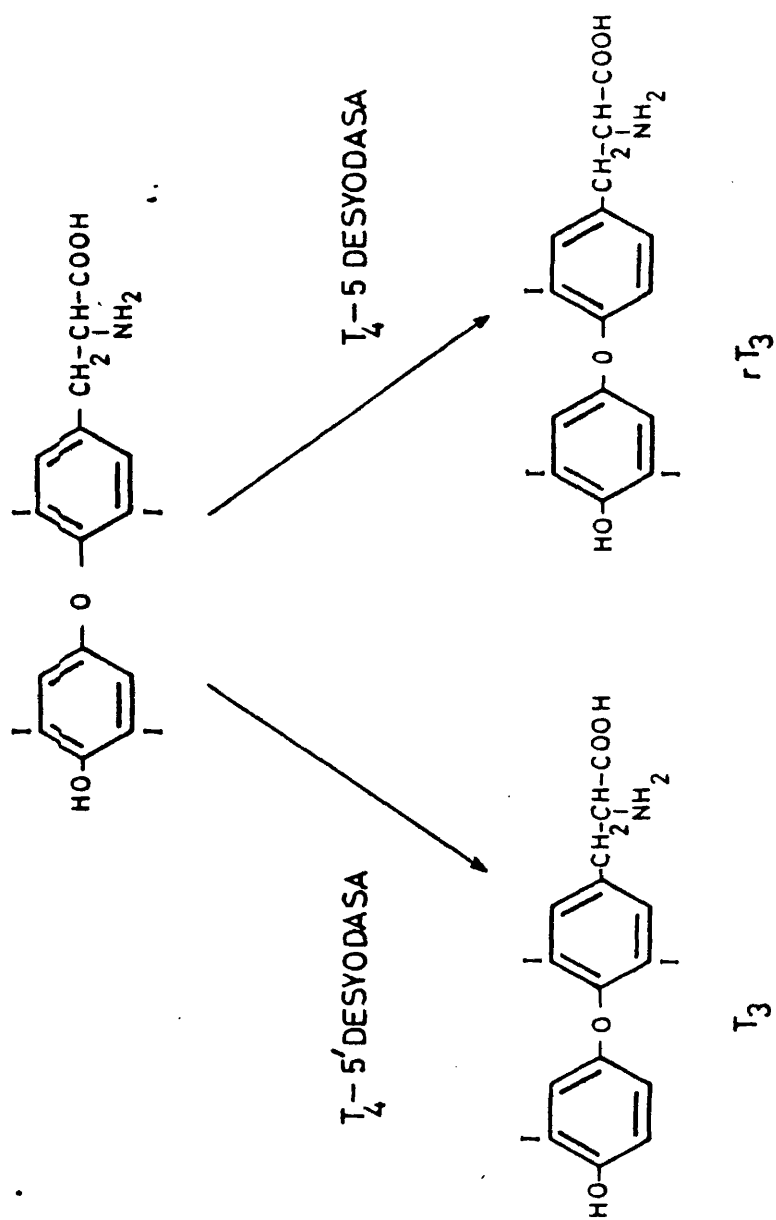


Fig. 10.- Desyodación de la tiroxina a 3, 5, 3' triiodotironina (T_3) por acción de la T_4 - 5' desyodasa, y a 3, 3' - 5' triiodotironina (rT_3) por acción de la T_4 - 5 desyodasa.

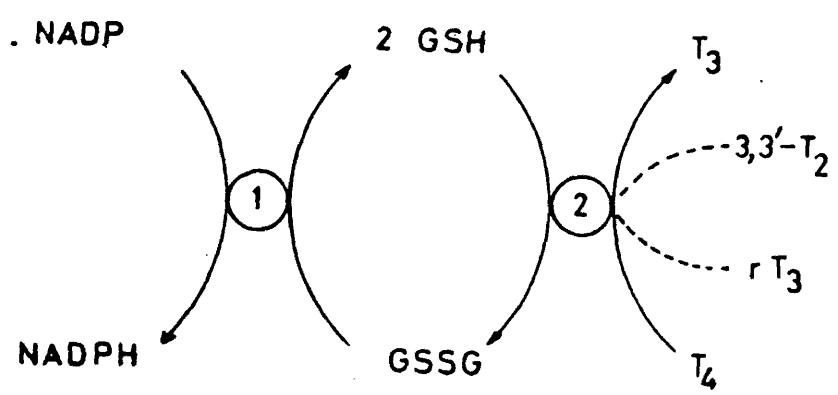
podría ser restaurado con la adición de NADPH. Es sabido como - durante el ayuno, disminuye la producción de NADPH por descender el metabolismo de la glucosa en el "shunt" de la hexosamonofosfato. Puesto que el NADPH es un cofactor en la reducción del glutatión oxidado (GSSG) por la glutatión reductasa, los niveles intracelulares de GSH disminuyen y en consecuencia la actividad de la 5'-desyodasa se inhibe. La acción del NADPH es, por lo tanto, una acción indirecta, como lo demuestra el hecho de que en contraste con el GSH, sólo estimula la actividad enzimática en presencia de citosol, el cual contiene glutatión reductasa. El papel del NADP y del GSH en la desyodización de las hormonas tiroideas es ilustrado en la figura 11. (VISSER Y NENNMANN 1980)

La actividad de la T_4 - 5'-desyodasa es inhibida "in vitro" por diversos fármacos, como son el propiltiuracilo, el ácido iopanoico y otros contrastes colecistográficos, el propanolol y los salicilatos. (KAPLAN y cols. 1978; VAN NOORDEN y cols. - 1979; CHOPRA y cols. 1980). "In vivo" la actividad de la T_4 - 5'-desyodasa disminuye en animales a los que se les administra las drogas anteriormente señaladas o glucocorticoides, hecho también confirmado en el hombre.

Esta disminución de actividad de la T_4 - 5'-desyodasa en los homogeneizados de hígado puede deberse a una disminución de actividad de la propia enzima, a una baja de la disponibilidad - del cofactor microsomal o al déficit de ambas (KAPLAN 1979).

Entre los diversos agentes estudiados que inhiben la desyodización de la T_4 a T_3 , se ha comprobado como la rT_3 es el más - potente, a nivel de los homogeneizados de hígado de rata (KAPLAN y cols. 1978).

Una acción inhibitoria competitiva similar, de la conversión de T_4 a T_3 también se ha observado con 3', 5' - T_2 con una



- ① GLUTATION REDUCTASA
- ② IODOTIRONINA 5' DESYODASA

Fig. 11.- Papel de NADAPH y GSH en la desyodación de las hormonas tiroideas.

potencia similar a la ejercida por la rT_3 , pero sin embargo, no se ha observado con $3, - T_2$ (CHOPRA y cols. 1978) (Fig. 12).

Si bien existe abundante información relacionada con la conversión de la T_4 en T_3 a nivel de los tejidos no tiroides, - los conocimientos sobre la actividad de conversión de T_4 en rT_3 son todavía poco concluyentes. Este camino metabólico presenta más dificultades para su estudio, debido fundamentalmente a que "in vitro" el metabolismo de la rT_3 se lleva a cabo muy rápidamente.

Recientemente se ha examinado con cierto detalle la naturaleza del proceso de monodesyodización de la T_3 y rT_3 a $3, 3' - T_2$ en el hígado de rata.

Estos estudios indican que la mayor parte de la $3, 3' - T_2$ formada proviene de la rT_3 y en menor proporción de la T_3 .

Se ha comprobado como ambas desyodizaciones dependen de la temperatura, pH y concentración del sustrato, lo que parece indicar que dicha conversión es de naturaleza enzimática.

Como en el caso de la desyodización de T_4 a T_3 , el hígado y el riñón son, por gramo de tejido, los órganos fundamentales en la conversión de T_3 y rT_3 a T_2 (CHOPRA 1978).

Diversos hallazgos sugieren que las desyodasas que llevan a cabo la monodeiodización de la T_4 a T_3 y de la rT_3 a T_2 pueden ser idénticas. Así, en primer lugar, la actividad monodesyodizante de los tejidos es similar para ambas. La distribución subcelular de ambas actividades enzimáticas en el hígado es similar, y por último, ambas actividades enzimáticas son dependientes de los grupos sulfidrilos, de modo similar a como ocurría en la monodesyodización de la T_4 .

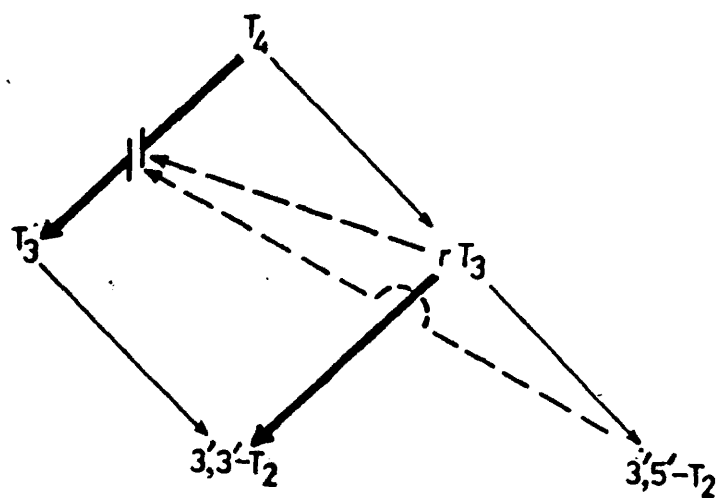


Fig. 12.- Esquema de los efectos inhibitorios de la rT_3 y $3', 5' - T_2$ sobre la $T_4 - 5'$ desyodasa.

En conclusión y a la vista de los resultados reportados al respecto en los últimos años, cabe suponer como lo hace RUDOLPH (1978) que la degradación periférica de la T_4 se lleva a cabo a través de sucesivas desyodaciones, hasta que todos los átomos de I son eliminados (Fig. 13).

La mayor cantidad de T_4 se metaboliza por monodesyodización a T_3 o rT_3 .

Tanto la T_3 como la rT_3 pueden ser posteriormente monodesyodizadas, bien a nivel del anillo alfa o en el beta, dando lugar respectivamente a 3, 3' - T_2 . RUDOLPH (1976) ha sugerido también la posible desyodización de la rT_3 en el anillo beta dando lugar a la 3', 5' - T_2 .

Existe escasa información sobre otros productos del metabolismo de la T_3 diferentes a la 3, 3' - T_2 . La formación de 3, 5 - T_2 es posible pero no ha sido demostrada.

Igualmente, la información existente sobre otros metabolitos es muy limitada; recientemente ha sido detectada la existencia en el plasma de 3' - T_1 (SMALLRIDGE 1979), no existiendo información sobre la 3 - T_1 .

Similarmente, se sabe muy poco sobre el último producto derivado de las yodotironinas, la tironina (T_0).

B) Degradación de la cadena lateral de la tironina

La cadena de alanina unida al anillo alfa de la T_4 o de la T_3 también está sujeta a reacciones de degradación enzimática, que incluyen transaminación, desaminación y decarboxilación (GALTON - 1968; ODDENHEIMER y SURKS 1971; DISTEFANO y FISHER 1979) (Fig. 14).

Pequeñas cantidades de derivados del ácido pirúvico y láctico

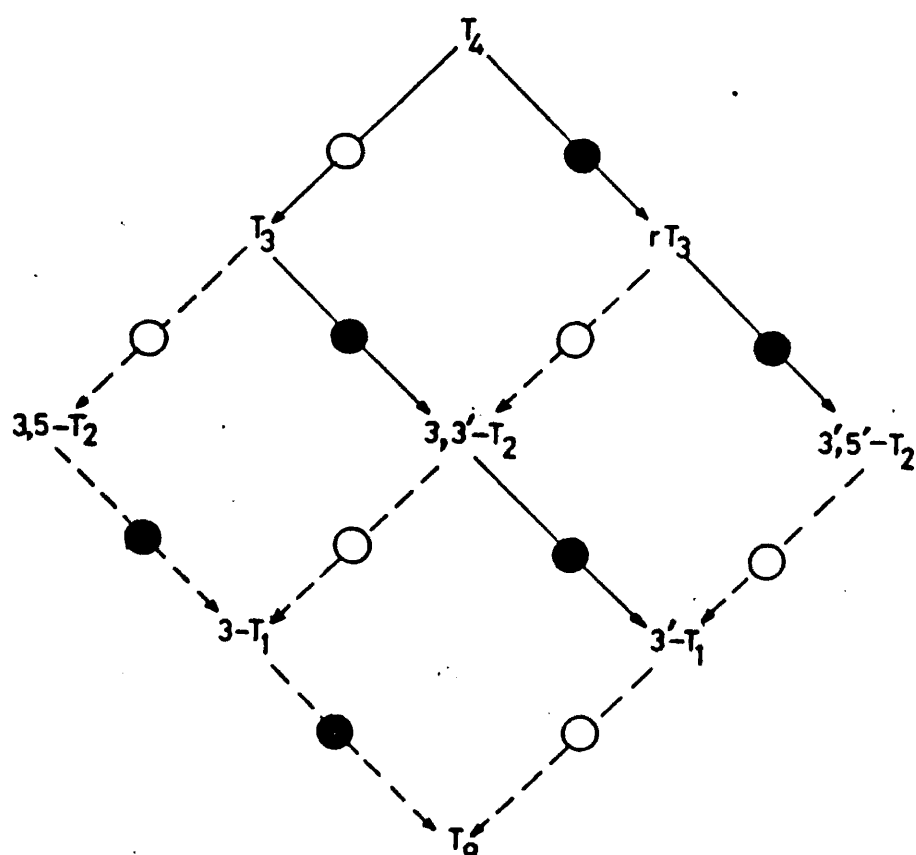


Fig. 13.- Esquema de la desyodización de la T_4 . (Las líneas entrecortadas indican los compuestos sobre los que se dispone de poca información).

tico se han demostrado en la bilis y orina. La actividad de estos derivados yodados es mínima.

La intensidad de estas reacciones, en relación con las de desyodización, no han sido cuantificadas adecuadamente, parece ser que la decarboxilación es una vía de degradación mínima.

Parece verosímil que las reacciones de desyodización y degradación de la cadena lateral no son secuenciales sino que se llevarían a cabo concomitantemente.

Los primeros productos derivados de las reacciones de decarboxilación y deaminación de la T_4 son análogos yodados del ácido pirúvico (ácido 3, 5, 3', 5' tetraiodotiro-pirúvico), sin embargo, este metabolito es sólo estable en un medio ácido, de tal forma que en pH alcalino o neutro se transforma, sin participación de ninguna enzima.

El TETRAC representa un producto menor del metabolismo de la T_4 . En el sujeto normal tiene una vida media de 3,3 días, mientras que en el hipertiroidismo es de 2,6 y 5,6 en el hipotiroidismo.

El conocimiento del papel fisiológico de los mecanismos metabólicos de la T_4 , distintos a la desyodización es todavía insuficiente. Para algunos autores (BURGER y cols. 1981) la importancia de los mismos no sería condicionar la degradación de la T_4 y posiblemente de la T_3 , sino la producción de metabolitos con actividad biológica intrínseca.

C) Conjugación de las hormonas tiroideas

Las reacciones de conjugación comprenden tanto la conjuga-

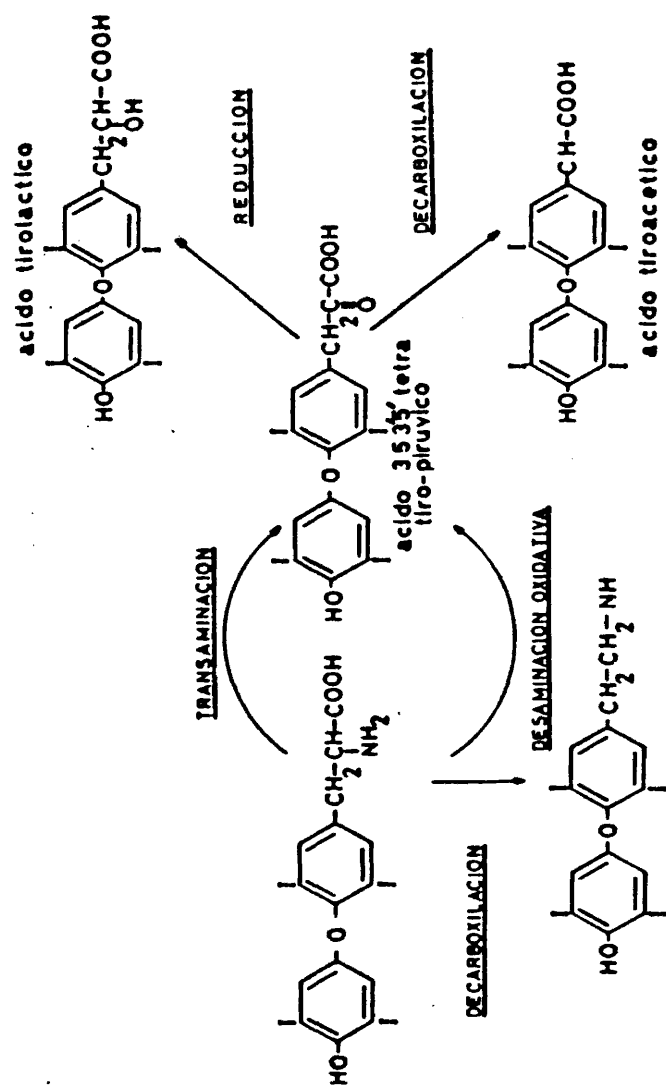


Fig. 14.- Vías metabólicas de la cadena lateral de la tiroxina.

ción con el ácido glucurónico como la sulfoconjugación, desarrollándose fundamentalmente en el hígado y el riñón.

La tiroxina es conjugada con el ácido glucurónico en el hígado y prácticamente excretada en su totalidad por la bilis, si bien una fracción de esta conjugación pasa a la sangre y es excretada por la orina.

La triiodotironina es sulfoconjugada en el riñón y en otros tejidos donde se produce T_3 y el producto de esta conjugación es excretado por la bilis y la orina (FLOCK y cols. 1960).

En el hombre la evidencia de este camino metabólico es deducida del aclaramiento fecal de T_4 marcada (INGBAR y FREINKEL 1955).

2ª.- EXCRECION DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

A) La T_4 y la T_3 son excretadas por la orina tanto en forma conjugada como libre.

Según SHAKESPEAR y BURKE (1974) la tasa de excreción de la T_3 libre y conjugada son cada una de 700 ng/día, mientras que para la T_4 le correspondería un valor de alrededor de 2,4 y 3,6 - ug/día.

A la vista de estos resultados se puede calcular que alrededor del 2,5 por ciento de la producción total de T_3 y del 3 por ciento de la T_4 son excretados directamente por la orina en forma no conjugada. Si se calcula la combinación de las formas conjugadas y no conjugadas, la fracción eliminada es del 5 por ciento para T_3 y del 7 por ciento para la T_4 (Fig. 15).

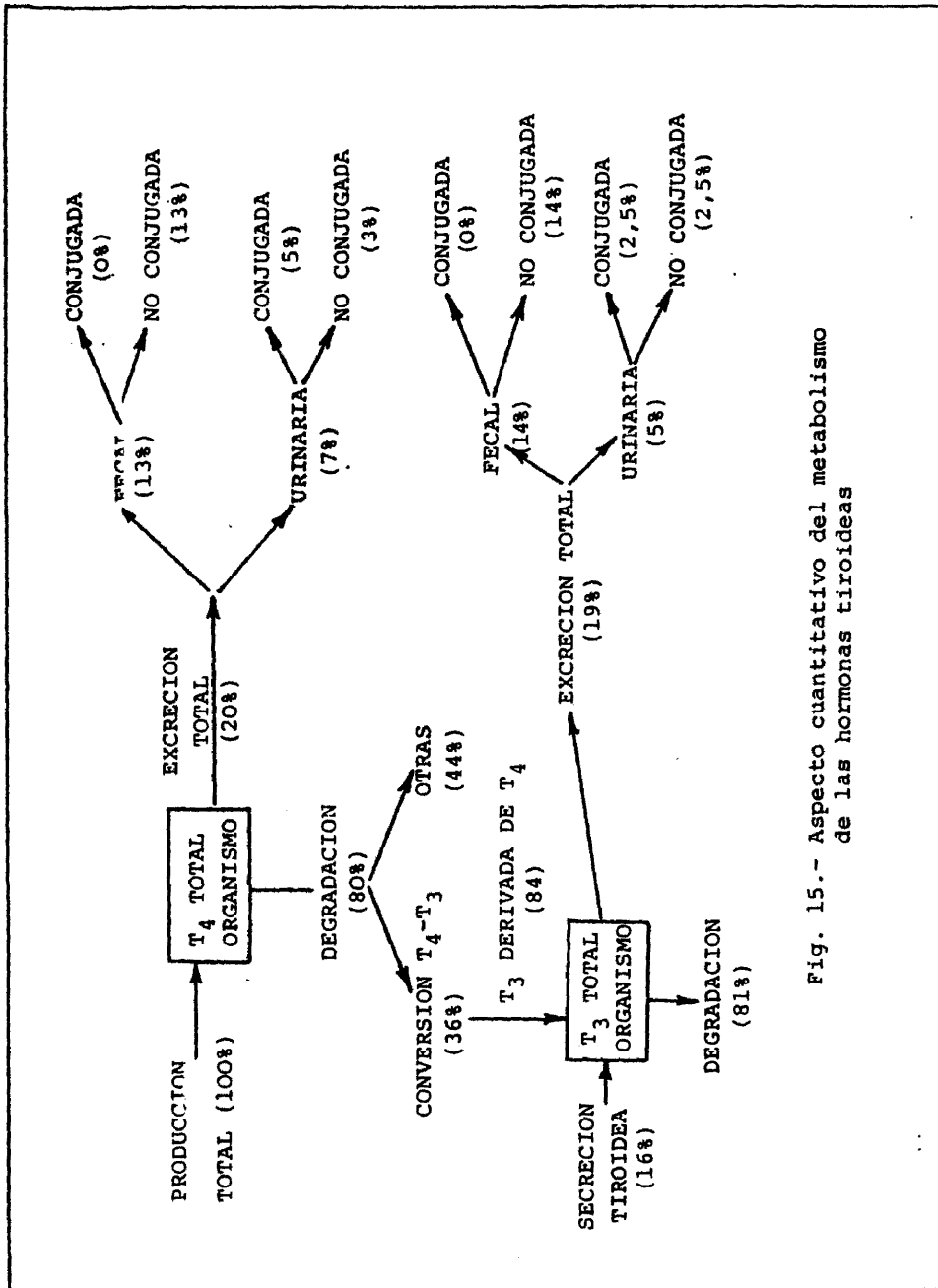


Fig. 15.- Aspecto cuantitativo del metabolismo de las hormonas tiroideas

B) La tasa de excreción fecal de las hormonas tiroideas varía significativamente en relación con el estado de salud, actividad física, temperatura, dieta y otros factores. (VAN MIDDLESWORTH 1974).

Los factores más importantes que determinan la función del intestino en la regulación de las hormonas tiroideas son: 1) Los aumentos de T_3 y T_4 en el plasma siendo la T_3 segregada a la bilis en 20 veces mayor cantidad que la T_4 . 2) Los aumentos relativos de T_3 , T_4 , TBG y albúmina en el plasma, ya que todos ellos son factores determinantes de la cantidad de hormona disponible para ser transportada al hígado. 3) La tasa de formación de conjugados de T_3 y T_4 en el hígado y su tasa de secreción a la bilis. 4) El flujo de bilis. 5) La existencia en el intestino de sustancias derivadas de la dieta, drogas, bacterias, etc. las cuales pueden alterar la tasa de absorción de las hormonas.

El hombre excreta por las heces alrededor del 13 por ciento de su T_4 (FISHER y cols. 1971) y el 14 por ciento de la producción total de T_3 (ODDIE y cols. 1971) (Fig. 15).

V.

REGULACION DE LA FUNCION TIROIDEA

En contraste con otras glándulas endocrinas, en las que la secreción hormonal se regula a través de cambios inmediatos en la velocidad de síntesis, el tiroides como resultado del constante catabolismo de la T_4 y T_3 , por diversas vías metabólicas, anteriormente descritas, para mantener unos niveles adecuados a las necesidades de hormonas en los tejidos sobre los que actúan, dispone de unos depósitos hormonales en la tiroglobulina de los cuales libera de forma mantenida la T_3 y T_4 necesarias, sin que se requieran cambios inmediatos en la síntesis de dichos compuestos.

Para mantener esta actividad funcional, el tiroides dispone de unos mecanismos de regulación representados por el clásico mecanismo de "feed back" hipotálamo-hipofisario similar al existente en la regulación de otras glándulas endocrinas y además un mecanismo de autorregulación, no existente en ninguna otra glándula endocrina dependiente del sistema hipotálamo-hipofisario, según el cual la síntesis hormonal es potencialmente susceptible de sufrir modificaciones en relación con las disponibilidades de un sustrato como es el yodo.

1.- EJE HIPOTALAMO - HIPOFISO - TIROIDEO

Numerosas experimentaciones clínicas y experimentales apo-

yan la existencia de un mecanismo de retroalimentación negativo entre los niveles circulantes de T_3 y T_4 y la secreción de TSH por las células tirotrofas hipofisarias.

Según este mecanismo un descenso de la tasa plasmática de hormonas tiroideas implicaría un aumento de la producción de TSH por la hipófisis, mientras que de forma inversa, cualquier aumento de T_3 y T_4 provocaría la supresión de la secreción de TSH.

En años recientes, la disponibilidad de métodos radioinmuno-
nológicos específicos para la determinación de T_3 , T_4 y TSH en plasma, ha hecho que si bien esa teoría simplista sobre el control de la función tiroidea se mantenga en términos generales, se hayan perfilado algunos aspectos de la misma en relación con la relativa importancia de la T_3 o de la T_4 en el mecanismo de control, la importancia de la fracción libre de dichas hormonas en el control hipofisario, el papel del hipotálamo a través de la secreción de una neurohormona estimulante de la secreción de TSH (Thyrotropin - releasing - hormonal o TRH) y otros aspectos que trataré de revisar por separado a continuación.

A) La hormona estimulante del tiroides o TSH (thyroid stimulating hormone) constituye el principal regulador hormonal tanto del crecimiento del tiroides como de la biosíntesis y secreción de las hormonas tiroideas.

Su estructura química está constituida por una molécula glicoproteica, con un peso molecular de aproximadamente 28.000 - Daltons, en la que el 15 por ciento está representado por carbohidratos.

Estudios fundamentalmente de PIERCE (1971), han demostrado que al igual que otras hormonas glicoproteicas, como la hormona estimulante del folículo (FSH), la hormona luteinizante (LH) y la

gonadotrofina coriónica humana (HCG), está compuesta por dos cadenas o subunidades, denominadas cadenas alfa y beta. La cadena alfa de la TSH humana está integrada por 96 residuos aminoácidos, con un peso molecular de 14.700, virtualmente idéntica en su secuencia lineal a la cadena alfa de la LH, FSH y HCG. La cadena beta está integrada por 110 aminoácidos, con un peso molecular de 15.600 y es estructuralmente diferente a las cadenas beta de la LH, FSH y HCG.

La cadena beta es la que le confiere a la molécula de TSH su especificidad biológica e inmunológica. La cadena beta aislada posee cierto grado de actividad tirotrópica, sin embargo hace falta la unión de ambas cadenas, alfa y beta, para que la molécula de TSH obtenga plena actividad.

La obtención de suero específico frente a la TSH ha permitido el reconocimiento de las células secretoras de TSH.

Las células tirotrópicas hipofisarias representan aproximadamente un 3-5 por ciento de la población celular total de la hipófisis, en el sujeto eutiroides. Estas células pueden ser identificadas ya a la 13ª semana de vida letal, la cual corresponde con el período de desarrollo tiroideo humano inducido por la TSH, sin embargo, estas células no adquieren la típica morfología observada en el sujeto adulto hasta la 28ª semana de gestación (ROSEN y cols. 1966).

En el sujeto adulto eutiroides las células productoras de TSH se distribuyen fundamentalmente en la porción anteromedial de la hipófisis (PHIFER y SPICER 1973), observándose como células poliédricas, que contienen gránulos secretorios de tamaño variable entre 150 - 300 mμ.

La síntesis de TSH se inicia, al igual que la de otras hormonas proteicas, por la activación del sistema adenil ciclasa, a nivel de la membrana plasmática de las células tirotropas, por la acción de la TRH sobre (WILBER y SEIBEL 1973) un receptor específico.

La estimulación con TRH produce también aumento de la síntesis de TSH, según ha demostrado WILBER (1971) mediante la incorporación del aminoácido alanina marcado con C^{14} . Sin embargo, el hecho de que la secreción de TSH pueda ser inhibida "in vitro" con hormonas tiroideas sin que se anule la acción estimulante de la síntesis de TSH inducida por la TRH, sugiere que la TRH puede estimular la síntesis de TSH independientemente de su secreción.

Las cadenas alfa y beta son sintetizadas independientemente, siendo con posterioridad glicosiladas y, por último, se unen para formar moléculas de TSH activa antes de ser segregadas por las células tirotropas (KOURIDES, 1980).

Diversos estudios de ODELL y cols. (1967); TAIT y cols. (1963) y RIDGWAY y cols (1974) sobre el metabolismo periférico de la TSH han demostrado que la TSH circula en el plasma a una concentración media de $1,45 \mu\text{U/ml}$, que se mantiene constante a lo largo del día; con una tasa de producción de 165 mU/día y un aclaramiento metabólico de $50,7 \text{ ml/min.}$ en el sujeto normal. En los pacientes con hipotiroidismo primario los altos niveles de TSH circulantes reflejan además de un incremento en la secreción de TSH, una disminución de la tasa de aclaramiento metabólico -- (30 ml/min.), por el contrario, en el hipertiroidismo además de una menor producción de TSH existe un aumento de aclaramiento metabólico.

La obtención de anticuerpos específicos frente a ambas cadenas de la TSH ha permitido comprobar como en el sujeto eutiroides la alfa-TSH circula en el plasma a una concentración de $0,5-$

9,5 ng/ml, lo cual representa del 3 al 7 por ciento de la TSH total circulante, mientras que la beta-TSH es indetectable en el sujeto eutiroides. En el hipotiroidismo primario ambas cadenas son detectables, comprobándose como tras estímulo con TRH aumenta de forma significativa todavía más la beta-TSH; por el contrario, en los pacientes con hipertiroidismo secundario a un adenoma hipofisario secretor de TSH tienen únicamente elevada la alfa-TSH, no existiendo respuesta al estímulo con TRH. (KOURIDES 1980).

El control de la secreción de TSH se mantiene a través de un mecanismo de retroalimentación a unos niveles constantes que permite a su vez mantener una tasa también constante de hormonas tiroideas circulantes.

Este equilibrio se consigue, por un lado, en virtud al "feed-back" negativo ejercido por las hormonas tiroideas sobre la secreción de TSH y, por otro, por la acción estimulante de dicha secreción determinada por la TRH sobre las células tirotropas.

Muy diversas observaciones demuestran que la secreción de TSH es muy sensible a las disponibilidades del organismo en hormonas tiroideas. Cuando la concentración de hormonas tiroideas aumenta por encima de los niveles fisiológicos ejercen un evidente efecto inhibitor de la secreción de TSH.

Si bien este mecanismo de retroalimentación negativo entre las hormonas tiroideas y la TSH es admitido de forma unánime, los detalles del mecanismo íntimo a través del cual las hormonas tiroideas ejercen ese efecto no son tan claros, existiendo hasta el momento diversas hipótesis.

BOWERS y cols. (1968) al comprobar como "in vitro" la administración de inhibidores de la síntesis protéica, como la puromicina y la actinomicina D, impiden la detención de la secre-

ción de TSH ejercida por las hormonas tiroideas, sugirieron que las hormonas tiroideas actuarían induciendo la síntesis intrahipofisaria de una proteína inhibidora, que sin embargo no ha sido identificada.

La discordancia observada en diversas situaciones clínicas entre los niveles de T_3 o de T_4 con los de TSH, y por otro lado, la mayor actividad biológica de la T_3 que la T_4 han llevado a discutir la importancia de cada una de estas hormonas sobre la inhibición de la secreción de TSH hipofisaria. El hallazgo de receptores con una alta afinidad y baja capacidad de unión para la T_3 en la adenohipófisis (SCHADLOW y cols. 1972) ha hecho considerar a la T_3 como el supresor primario de la secreción de TSH. Sin embargo, también se han demostrado receptores específicos para la T_4 en la adenohipófisis, si bien con una afinidad más baja que los de la T_3 .

Estudios, en ratas, de los efectos de la administración aguda de T_4 y T_3 sobre la secreción de TSH han demostrado que a dosis equivalentes ambas hormonas ejercen efectos inmediatos e indistinguibles sobre la inhibición de la secreción de TSH. - (FUKUDA 1975).

En la actualidad, por último, existen diversas experiencias que han demostrado la conversión de la T_4 en T_3 por monodesyodización a nivel de la hipófisis. (SILVA y cols. 1978; KAPLAN 1980) ante las cuales se ha sugerido que la inhibición de la secreción de TSH no estaría en relación con los niveles de T_3 o T_4 circulantes, sino con la tasa de T_3 a nivel de las propias células hipofisarias, estando dichos niveles directamente relacionados más que con la tasa de hormonas circulantes, con la conversión intrahipofisaria de la T_4 en T_3 .

Sobre los mecanismos de acción de la TSH se sabe que la TSH actúa sobre el tiroides uniéndose a un receptor específico de

la membrana citoplasmática de las células tiroideas. La estructura del receptor de membrana para la TSH es objeto de activas investigaciones. La interacción de la TSH con su receptor condiciona la activación de la adenil-ciclasa, la cual cataliza la formación de adenosin-monofostato cíclico (AMP_C) a partir del ATP en el interior de la célula. El AMP_C actuando como segundo mensajero da lugar a la activación de proteinkinasa que actuando a su vez sobre un sustrato proteico, que tras ser fosforilado es el responsable de la acción de la TSH sobre el atrapamiento del I^- , organificación del I^- , síntesis de T_3 y T_4 , estimulación de la pinocitosis del coloide y secreción de T_3 y T_4 (Fig. 16).

Los efectos de la TSH pueden ser reproducidos por la administración exógena de AMP_C o de sus dibutiril ésteres, y son potenciados por los inhibidores de la fosfodiesterasa. El AMP_C tiene un papel muy importante en la síntesis y secreción de hormonas tiroideas, sin embargo, recientes trabajos sugieren que no todos los efectos de la TSH son mediatizados por el AMP_C . Otros factores modulan el sistema de segundo mensajero, en este sentido existen sustancias de particular interés que están siendo investigados como el Ca^{+} , las prostaglandinas y el GMP cíclico.

Existen evidencias de que el Ca^{+} , juega un papel importante en la regulación del metabolismo de las células tiroideas. El estímulo de la célula tiroidea por la acción de la TSH condiciona un aumento de Ca^{+} en el citosol de la célula. Dicho Ca^{+} proviene en parte de Ca^{+} extracelular que ingresa al interior de la célula como consecuencia de un efecto inmediato de la interacción hormona-receptor y, por otro lado, de la salida de Ca^{+} de las mitocondrias estimuladas por el propio AMP_C (RODESCH 1974).

Este calcio del citosol tiene diversos efectos: 1) inhibe la actividad de la adenilciclasa, lo que condiciona un mecanismo de "feed-back" intracelular que regula la formación de AMP_C ;

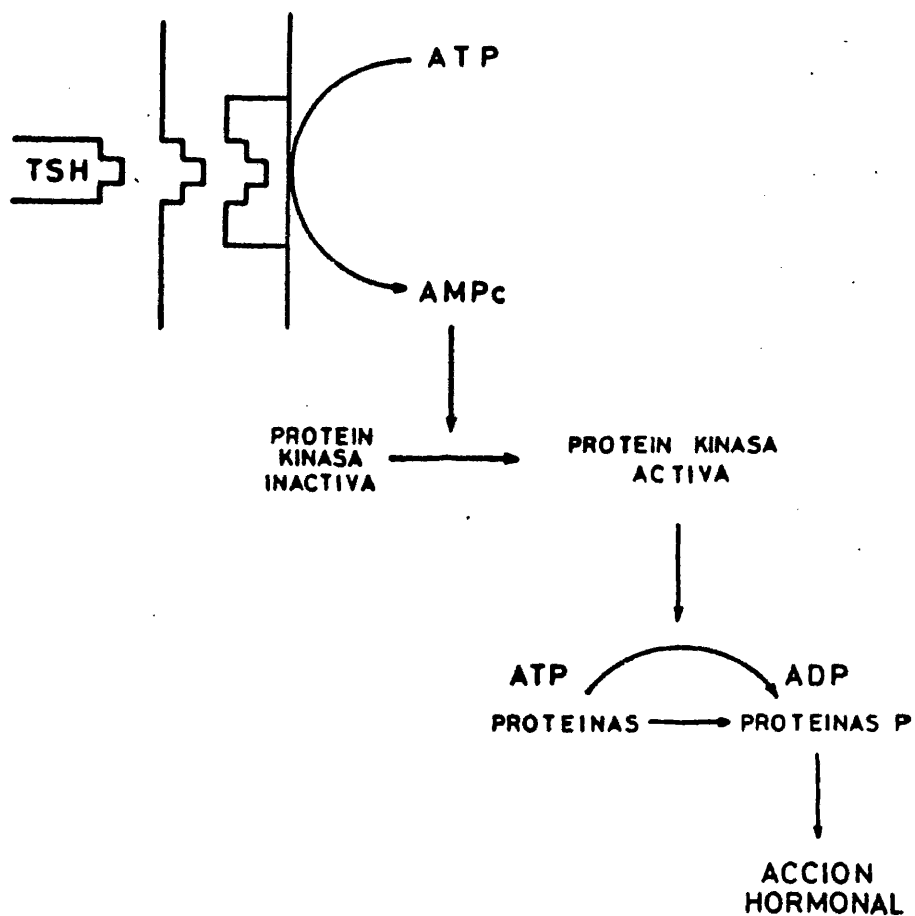


Fig. 16.- Mecanismo de acción a nivel celular de TSH.

2) altera la permeabilidad de la membrana celular y 3) modula la actividad de varias enzimas intracelulares.

El papel de las prostaglandinas en el metabolismo tiroideo no está aclarado. Diversas concentraciones de prostaglandinas E_1 , E_2 y $F_2\alpha$ se han detectado en el tiroides. "In vitro" se ha comprobado como en fragmentos de tejido tiroideo, las prostaglandinas E_1 y E_2 activan la adenilciclase, aumentan el contenido de AMP_C y mimifican varios de los efectos que la TSH realiza a través del AMP_C (VANSANDE y DUMONT, 1973; MOORE y WOLFF, 1973).

Se ha señalado, "in vitro", que la TSH incrementaría la formación de prostaglandinas en el tiroides (BURKE y cols., 1973). Por otro lado, estudios realizados con inhibidores de la síntesis y acción de las prostaglandinas, han sugerido que éstas pueden ser un intermediario necesario de la TSH para la formación de AMP_C (BURKE, 1974), sin embargo, existen más evidencias en favor de que las prostaglandinas puedan ser necesarias para la acción del AMP_C (BOEYNAEMS y cols., 1975). Bien sea a través de uno u otro mecanismo, se ha comprobado, "in vivo", como las prostaglandinas estimulan el tiroides (SHENKMAN 1974).

Parece demostrado que el guanosin monofosfato cíclico (GMP_C) está relacionado en algunos tejidos con los mecanismos de regulación celular. Se ha detectado en el tejido tiroideo a una concentración menor del 10 por ciento de la del AMP_C . (VANSANDE y cols., 1975).

Todos los agentes que incrementan la concentración de GMP_C en el tiroides dan lugar a ciertos efectos metabólicos. Existen evidencias de que estos efectos son secundarios a un incremento de Ca^{+} en el citosol, sin embargo, no está claro si son causados por el propio Ca^{+} o por el aumento de GMP_C el cual sería consecuencia del aumento de Ca^{+} .

B) La hormona liberadora de TSH o TRH (Thyrotropin-releasing-hormone) fue el primer factor hipotalámico aislado, estructuralmente identificado y sintetizado (SCHALLY y cols., 1966; FOLKERS y cols., 1969).

En 1966 SCHALLY y cols., a partir de hipotálamos de cerdo aislan una sustancia, estructuralmente integrada por tres aminoácidos (Glu-His-Pro) que estimulaba la secreción de TSH en hipófisis de rata.

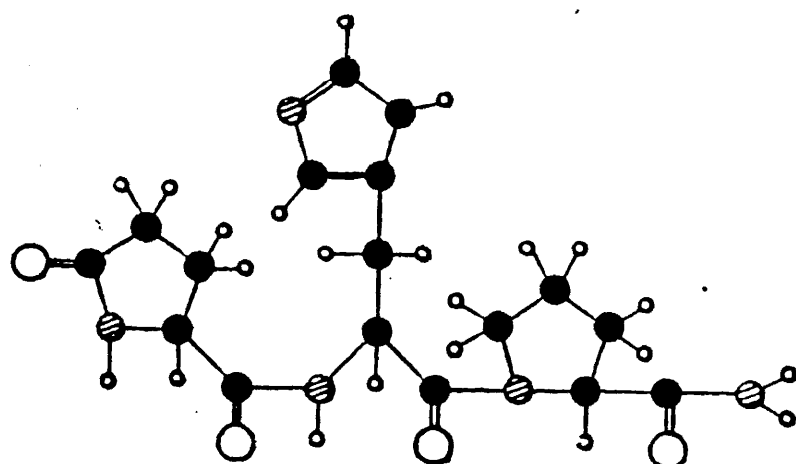
Tres años más tarde, FOLKERS y cols. (1969), en colaboración con BOWERS y SCHALLY (1970), sintetizan el L-pyro-glutamyl-histidil-prolinamida, el cual contiene todas las propiedades químicas y hormonales de la TRH obtenida de hipotálamos de cerdo - (Fig. 17).

Con posterioridad, se han sintetizado un gran número de análogos de la TRH e igualmente se han obtenido diversos antagonistas, (VALE y cols., 1971; LYBECH, 1973).

La biosíntesis de la TRH se efectuaría por un proceso enzimático no ribosómico a nivel del hipotálamo (MITNICK y REICHLIN, 1972), sin embargo, esta hipótesis ha resultado difícil confirmarla (DIXON y cols., 1975).

La TRH no sólo se encuentra a nivel del tejido hipotalámico, sino también a nivel de otras estructuras del sistema nervioso central y también se ha encontrado en lugares extraneurales, como son: el tracto gastrointestinal, la placenta y la retina. Presumiblemente, sólo la TRH producida en el hipotálamo y segregada al sistema venoso porta-hipofisario, alcanza la hipófisis a una concentración suficiente para modular la secreción de TSH.

En su metabolismo se ha comprobado que la vida media de la



- Carbono
- ⊖ Nitrogeno
- Oxigeno
- Hidrogeno

Fig.17.- Estructura de la TRH (secuencia del tripeptido p-glu-his-pro-NH₂).

TRH inyectada en el plasma de la especie humana, es muy breve, del orden de 3 a 7 minutos. Sin embargo, entre el 12-14 por ciento de la cantidad inyectada agudamente puede ser recogida en la orina durante la hora que sigue a la inyección. El material recuperado por la orina muestra una actividad biológica e inmunológica idéntica a la del tri péptido inyectado.

Se han llevado a cabo diversos estudios encaminados a conseguir la caracterización de las enzimas responsables de la inactivación (BASSIRI y UTIGER, 1972). Utilizando TRH porcina o sintética, se ha observado que la inactivación es dependiente de la temperatura y aparentemente no es debida a la unión con las proteínas plasmáticas. La temperatura óptima para llevarse a cabo la inactivación en el suero es 37° C, siendo el pH óptimo entre 6 y 8. La adición de diversos péptidos puede bloquear la deaminación y la proteólisis de la TRH en los extractos hipotalámicos; la diversidad de péptidos que pueden interferir la degradación de la TRH sugieren que el sistema no es específico de la TRH (REICHLING y cols., 1976).

Sobre los mecanismos de acción, desde 1968 las investigaciones llevadas a cabo han sugerido la posibilidad de que el adenosín monofosfato cíclico (AMP_c) puede mediar los efectos de la TRH sobre las células tirotropas hipofisarias. Al mismo tiempo, y dado que la T_3 también actúa a nivel hipofisario regulando la secreción de TSH, se propuso por BOWERS (1971) que la TRH estimularía la adenil-ciclase mientras que la T_3 estimularía la fosfodiesterasa, controlando entre ambas la secreción de TSH. Sin embargo, y a pesar de muy diversos intentos, las interrelaciones entre AMP_c , TRH y T_3 sobre la secreción de TSH no han sido totalmente aclaradas.

La demostración de receptores de membrana para la TRH en la hipófisis (GRANT y col., 1972) apoyaría la hipótesis de que el AMP_c mediaría la acción de la TRH. En favor de esta misma hipó-

tesis está el hecho de haberse demostrado actividad adenil-ciclasa en la membrana plasmática de las células hipofisarias (POIRER y cols., 1974).

Como han propuesto RASMUSSEN y cols. (1970) que ocurre para otras hormonas, es posible que aquí también el calcio interactúe con el AMP_c para mediar la respuesta a la TRH. En este sentido se ha visto que retirando el calcio del medio de incubación, se inhibe la respuesta de la TSH al TRH (VALE y GUILLEMIN, 1967), mientras que concentraciones despolarizantes de potasio dan lugar a un incremento de Ca⁴⁵⁺⁺ dentro de la hipófisis con un aumento paralelo de la secreción de TSH, también de ACTH y GH (ETO y cols. 1974).

SNYDER y UTIGER (1972), observaron que la respuesta de la TSH a la TRH administrada intravenosamente podía ser reducida mediante la administración de pequeñas dosis de hormonas tiroideas (15 µg T₃ o 60 µg T₄ diarias durante 3-4 semanas) que no aumentaban los niveles séricos de dichas hormonas.

De forma inversa VAGENAKIS y cols. (1974), tras la administración de yodo con dosis que elevaban mínimamente la tasa plasmática de T₄, observaron un incremento de la sensibilidad a la TRH con una mayor respuesta de la TSH.

Todas estas observaciones sugieren que las hormonas tiroideas, y más concretamente los niveles intrahipofisarios de T₃, actuarían como moduladores de la respuesta de la TSH, posiblemente aumentando la sensibilidad de las células tirotropas a la TRH cuando disminuye la T₃ y viceversa (Fig. 18) (UTIGER 1980).

En concordancia con esta hipótesis, es importante señalar como la secreción endógena de TRH no parece que aumente en situaciones en las que disminuyen los niveles de hormonas tiroideas.

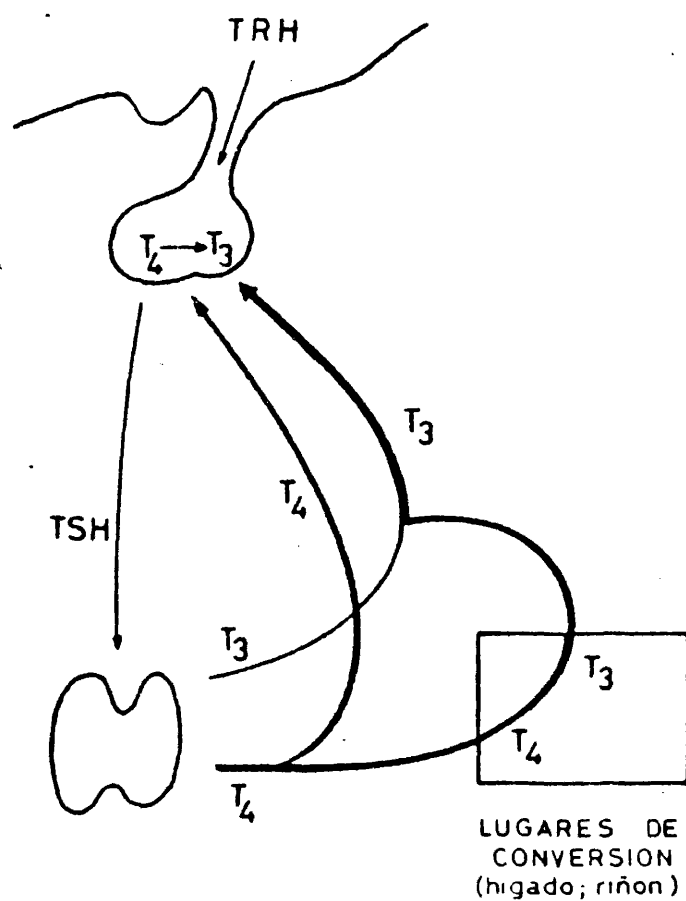


Fig.18.- Representación esquemática de la interacción del eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo, con los lugares de conversión periférica de T_4 en T_3 .

2.- REGULACION AUTONOMA DE LA FUNCION TIROIDEA

Si bien la TSH circulante es la encargada del control fundamental de la síntesis y secreción de la glándula tiroides, existen diversas experiencias que indican que el tiroides posee cierta capacidad intrínseca para regular su actividad con independencia de la hipófisis. (STERLINO y LAZARUS, 1977).

Experimentalmente, el control autónomo del tiroides puede examinarse en animales hipofisectomizados, sin tratamiento o a los que se les administra una dosis constante de TSH. En estas condiciones, los niveles de yodo pueden ser modificados en el sentido de aumentarlos o disminuirlos y observar la respuesta del tiroides.

Mediante este y otros métodos se ha comprobado como el yodo, al igual que la TSH, puede influenciar también diversos aspectos de la síntesis y secreción hormonal (INGBAR, 1972).

La capacidad del tiroides para concentrar el yoduro, se reduce lógicamente tras la hipofisectomía, pero si en esta situación el yodo tiroideo total se reduce, bien por una restricción del yodo aportado con la dieta, o bien mediante la administración de propiltiuracilo (PTU), la capacidad de concentrar el yodo aumenta en la glándula tiroides. La sorprendente correlación inversa existente entre el contenido glandular de yodo orgánico y la relación T:S llevó a postular que la pérdida de la capacidad de concentración puede estar mediada por un hipotético inhibidor intratiroideo del transporte de yodo (HALMI y STUELKE, 1956), sin embargo, este inhibidor no ha sido aislado.

Estudios de FUKUDA y cols. (1975) y GREER y cols. (1975) sobre los cambios experimentados en la función tiroidea en ratas deficitarias en yodo han demostrado que el déficit de yodo prima-

riamente induce, a través de un aumento de TSH, una hipertrofia glandular, una elevación de la captación de radioyodo y un incremento de la relación intratiroidea MIT:DIT y $T_3:T_4$.

Los cambios adaptativos en los niveles de hormonas tiroideas son ampliamente mediados por un incremento en la secreción de TSH. Ante una dieta pobre de yodo, los niveles de T_4 disminuyen más rápidamente que los de T_3 , sugiriendo que el aumento de TSH puede ser consecuencia de la caída de aquella hormona.

Cuando se administra yodo a ratas deficitarias en él, los niveles de TSH disminuyen en proporción a la dosis de yodo administrada. Sin embargo, después de seis semanas de administración de yodo, la captación de radioyodo está inversamente correlacionada con la ingesta de yodo, a pesar de existir unos niveles de TSH, T_3 y T_4 normales.

Estas observaciones confirman las sugerencias originales de que el contenido intratiroideo de yodo es un determinante primario de la capacidad de concentración de la glándula (HALMI, 1954).

Grandes cantidades de yodo pueden reducir de forma aguda la capacidad de concentración por saturación de la bomba de yodo por su substrato (WOLFF 1964). El estudio del efecto único de la bomba de yodo es difícil dado que las reacciones de organificación del yoduro se llevan a cabo simultáneamente. Dado que las glándulas salivares concentran I^- como el tiroides, pero en ellas no se lleva a cabo la organificación del mismo, se han realizado estudios sobre este proceso tomando estas glándulas como modelo.

Se ha comprobado que se requerían concentraciones más altas de yodo en el suero para inhibir su atrapamiento por las glándulas salivares, en los pacientes con bocio inducido por yodo, que en los controles.

La administración de dosis progresivas de yodo a las ratas condiciona un descenso progresivo de la captación de I^{131} , de la organificación del yoduro, de la proporción de DIT y de yodotironinas y en la tasa de yodación y síntesis de yodotironinas (NAGATAKI y cols., 1964). Sin embargo, el tiroides es capaz de prevenir un agudo incremento en la formación de hormonas en respuesta a moderadas dosis de yodo, sólo después de que un transitorio incremento de la suelta de hormonas ha inhibido la secreción de TSH (STUDER y cols., 1976).

La influencia del yodo se ejerce también a nivel de los mecanismos celulares que mediatizan la respuesta de la TSH. Por ejemplo, la inyección de una dosis elevada de yodo en la rata normal disminuye de forma significativa el adenosin trifosfato (ATP) tiroideo a los cinco minutos de la inyección (MAAYAN y cols. 1970). Por otro lado, SHERWIN y cols. (1975), han observado que la preincubación con un exceso de yodo, de células tiroideas, conduce a una disminución de la producción de AMP, de la actividad de la bomba de yodo y de la actividad de yodación, en respuesta a la TSH añadida.

Por último, también se ha considerado la posible existencia de un "feed-back" corto entre los niveles de hormonas tiroideas y la propia glándula tiroides. En favor del mismo se ha comprobado como la administración de T_3 o T_4 produce una inhibición de la actividad intratiroidea de la enzima ornitina decarboxilasa, íntimamente relacionada con la actividad de la TSH, y a través de la cual se explicaría como la administración de hormonas tiroideas inhiben diversas respuestas del tiroides a la TSH (YU y cols. 1976).

27.

CAPITULO SEGUNDO

SINDROME DE T₃ DISMINUIDA

I.

CONCEPTO Y CLASIFICACION

Es aceptado de forma general que la cantidad de hormonas segregadas por el tiroides, determina el estado metabólico del sujeto. Este estado metabólico es, generalmente, estimado mediante el examen clínico y de forma más segura por la determinación de la concentración plasmática de las hormonas tiroides unidas a las proteínas y/o por la fracción libre de dichas hormonas.

Sin embargo, en 1973, SULLIVAN y cols. describieron por vez primera un déficit selectivo de T_3 , con niveles normales de T_4 , en el suero de pacientes con diversas enfermedades no tiroideas, sin que existiese en ellos síntomas de hipotiroidismo.

En 1974, el desarrollo por CHOPRA de un radioinmunoanálisis específico para la valoración de rT_3 , permitió comprobar que la rT_3 es un componente normal del suero humano, que al igual que la T_3 deriva fundamentalmente de la desyodación de la T_4 en los tejidos, y que en los pacientes con déficit selectivo de T_3 existía sistemáticamente una elevación de los niveles plasmáticos de rT_3 .

Todos estos conocimientos han llevado a la realización de estudios cinéticos del metabolismo de la T_4 y T_3 en sujetos con síndrome de T_3 baja, con objeto de aclarar si dicho síndrome podría ser consecuencia de la existencia en aquellos enfermos de

una reducción de la desyodización de la T_4 a T_3 , o bien, que la desyodización de la T_4 derivase más hacia la formación de rT_3 que de T_3 .

Al mismo tiempo, con el reconocimiento de esta situación, se abrieron diversas incógnitas: ¿Estos pacientes, que tienen una concentración sérica de T_3 disminuida, permanecen efectivamente eutiroides? ¿Esta alteración del metabolismo de la T_4 constituye un mecanismo de adaptación que beneficia el curso de la enfermedad causante o, por el contrario, puede agravarlo?

Efectivamente, dado que el 30-40 por ciento de la T_4 producida es metabolizada a T_3 y puesto que la T_3 es biológicamente más activa que la T_4 , cabe preguntarse si los pacientes que presentan un síndrome de T_3 disminuida se encuentran eutiroides o son hipotiroides.

Puesto que la determinación de TSH y la valoración de su respuesta al estímulo con TRH, constituye el índice más sensible de la existencia de unos niveles adecuados de hormonas tiroideas, estudios en este sentido han sido llevados a cabo por diversos autores, en pacientes que presentaban este síndrome.

La TSH sérica está normal o ligeramente elevada en el recién nacido (FISHER, 1969), en el sujeto en ayuno completo (PORTNAY, 1974) y en otras causas del síndrome de T_3 disminuida (CHOPRA, 1974; CARTER, 1974; CHOPRA y SMITH, 1975; NOMURA, 1975; BURGER, 1976).

La respuesta de la TSH al TRH se encuentra igualmente normal (PORTNAY, 1974; CHOPRA, 1974) o solo mínimamente elevada, pero siempre en límites muy inferiores a los observados en el hipotiroidismo primario (BERMUDEZ, 1975).

Para explicar esta discordancia, niveles normales de TSH con T_3 disminuida, se han propuesto diversas hipótesis. Así, esta normalidad de la TSH podría explicarse, porque existiese un aumento de la sensibilidad de las células tirotropas, a los niveles circulantes de T_3 . CHOPRA (1978) en ratas sometidas a ayuno total, no ha observado cambios en la sensibilidad de las células tirotropas.

Otra posible explicación para la respuesta normal de la TSH al TRH en presencia de T_3 baja, podría ser que la T_4 libre se encontrará en límites bajos, sin embargo, actualmente se ha podido comprobar como en estos sujetos la T_4 libre está regularmente dentro de límites altos de la normalidad.

Por último, en la actualidad, parece más verosímil que la existencia de niveles de TSH normales con T_3 disminuida, se deba a que si bien en el hígado y otros tejidos la conversión de T_4 en T_3 se encuentra inhibida, a nivel de la hipófisis dicha conversión se mantiene normal, con lo cual la disminución en la contribución de la T_3 circulante a los receptores hipofisarios, puede ser compensada con un incremento local de la transformación de T_4 en T_3 .

Por otro lado, una posible explicación para el eutiroidismo de estos enfermos es que la T_4 libre pudiera compensar parcial o totalmente, el descenso de T_3 libre. Estudios "in vivo" e "in vitro", en ratas, sugieren que la T_4 es capaz de ejercer ciertos efectos hormonales, incluyendo la supresión de la TSH sin tener que convertirse obligatoriamente en T_3 .

Aquellas situaciones clínicas en las que se ha descrito la existencia de un síndrome de T_3 disminuida (tabla I), los mecanismos causantes del mismo y sus implicaciones clínicas, serán revisados a continuación.

CAUSAS DE SINDROME DE T_3 DISMINUIDA

EN RELACION CON LA EDAD

- 1.- Recién nacido
- 2.- Edad avanzada

ESTADOS DE DEPRIVACION CALORICA

- 1.- Ayuno
- 2.- Mal nutrición proteico-calórica
- 3.- Anorexia nerviosa

ENFERMEDADES SISTEMICAS

- 1.- Estados febriles
- 2.- Hepatopatías
 - a) Cirrosis hepática
 - b) Hepatitis aguda
- 3.- Cardiopatías
 - a) Infarto agudo de miocardio
 - b) Endocarditis bacteriana
 - c) Miocarditis
 - d) Insuficiencia cardíaca congestiva
- 4.- Afecciones respiratorias
- 5.- Insuficiencia renal
- 6.- Estados postquirúrgicos
- 7.- Diabetes mellitus

FARMACOS QUE ALTERAN EL METABOLISMO PERIFERICO DE LA T_4

- 1.- Propiltiuracilo
- 2.- Corticosteroides
- 3.- Propanolol
- 4.- Amiodarona
- 5.- Contrastes radiológicos

Intencionadamente, en esta revisión se han excluido aquellos conceptos relacionados con la diabetes mellitus, que si bien en su conjunto han sido menos estudiados que el resto de las situaciones clínicas que cursan con T_3 disminuida, al ser el motivo central de esta tesis y con el fin de no reiterar estos conceptos, serán estudiados más ampliamente al hacer la discusión de los resultados obtenidos en este trabajo.

II.

SINDROME DE T_3 DISMINUIDA EN RELACION CON LA EDAD

En condiciones normales, el metabolismo periférico de la T_4 depende de dos desyodasas: la 5-desyodasa, a través de cuya acción la T_4 deriva hacia la formación de rT_3 y la 5'-desyodasa que actuando sobre la T_4 favorece la formación de T_3 (Fig. 10).

En situaciones fisiológicas, la 5' desyodasa es la enzima más activa en el metabolismo de la T_4 , dando lugar a la formación de una mayor cantidad de T_3 que de rT_3 . Sin embargo, existen algunas situaciones fisiológicas, relacionadas con la edad, en las que la existencia de niveles elevados de rT_3 en relación con los de T_3 sugieren la existencia de una mayor actividad de la enzima 5-desyodasa.

1^a. ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE LAS HORMONAS TIROIDEAS EN EL RECIEN NACIDO

En el feto humano de 10-12 semanas de gestación, es posible observar evidencias morfológicas y bioquímicas que demuestran la existencia de un eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo que funciona de forma autónoma. (SHEPARD, 1967; FUKUCHI y cols., 1970; FISHER, 1981).

En el feto, las concentraciones séricas de T_3 , T_4 y TSH permanecen bajas o incluso, en el caso de la T_3 , indetectable

hasta la mitad del período de gestación. A partir de este momento la T_4 y la TSH aumentan gradualmente hasta el momento del parto, mientras que la T_3 aumenta ligeramente sólo durante las últimas semanas de gestación.

Durante la segunda mitad del embarazo, la TSH fetal puede alcanzar niveles superiores a los de la madre y la T_4 puede incluso sobrepasar los valores del adulto normal (GREENGERG y cols., 1970).

Durante ningún momento del período gestacional, la T_3 , T_4 y TSH cruzan la barrera placentaria.

La tasa plasmática de TBG, se encuentra marcadamente incrementada en la mujer gestante, lo cual explica el incremento de los niveles de T_4 que se observan en ella durante este período.

Los estrógenos maternos también pueden influenciar los niveles de TBG del feto, si bien a un nivel más bajo que en la madre. Esta elevación de la TBG fetal podría, al menos en parte, explicar los elevados niveles de T_4 total del feto a término. Sin embargo, los niveles de T_4 libre, en el límite superior de la tasa normal o incluso elevados (ABUID y col., 1974) serían índice de una relación T_4 /TSH diferente a la del adulto, sugiriendo que en el feto el mecanismo de "feed-back" negativo no es tan sensible como en posteriores períodos de la vida.

La mayor parte de la T_4 segregada por el tiroides fetal no se transforma en T_3 , e igual ocurre con la T_4 exógena inyectada directamente al feto o en el líquido amniótico (HERLE y cols., 1975; KLEIN y cols., 1978; SACK y cols., 1979).

Sin embargo, se forma gran cantidad de rT_3 , de tal forma que tanto en el plasma fetal como en el líquido amniótico se en-

cuentran niveles elevados de este metabolito, inerte desde el punto de vista biológico (CHOPRA y CRANDALL, 1975; CHOPRA y cols., 1975).

La concentración de rT_3 en el feto es mucho más elevada que la de la madre, y a pesar de que disminuye hacia el final del embarazo, la concentración de rT_3 en la sangre es superior a la existente en la sangre materna (CHOPRA y cols., 1975).

La proporción entre T_3 y T_4 existente en el tiroides fetal es igual a la existente en etapas posteriores de la vida (FISHER y cols., 1973). Por otro lado, se ha comprobado que la T_3 es segregada de forma continua, en pequeñas cantidades, por el tiroides fetal. Sin embargo, no puede detectarse en todos los sueros fetales en la mitad del período gestacional y su concentración permanece en niveles bajos, propios del hipotiroidismo, en la última parte del embarazo (ISAAC y cols., 1979), alcanzando tan solo un nivel medio de 50 ng/dl en el feto a término.

Puesto que la rT_3 está elevada en el suero fetal y la secreción de T_3 no se encuentra disminuida, los bajos niveles circulantes de T_3 indican que la desyodación de la T_4 en los tejidos fetales se realiza fundamentalmente a nivel del anillo alfa.

Como posibles causas de la inactividad de la 5'-desyodasa en el feto se han propuesto diversas hipótesis, como serían: un déficit de la síntesis de la propia enzima; una falta de sustancias intermediarias esenciales como, por ejemplo, grupos sulfidrilos o un aumento de posibles sustancias inhibidoras no conocidas hasta la actualidad.

Coincidiendo con el parto, se producen importantes cambios en la producción, secreción y metabolismo de las hormonas tiroideas del recién nacido.

La TSH aumenta inmediatamente (FISHER y ODELL, 1969) alcanzando un pico de más de $80 \mu\text{U/ml}$ a los 30 - 60 minutos del nacimiento. Este aumento de TSH está acompañado de un incremento de PRL, que según SACK y cols., 1976, podría estar mediado por la TRH.

En condiciones normales ese aumento de TSH disminuye entre las 48-72 horas que siguen al momento del nacimiento, alcanzándose en los días inmediatos niveles semejantes a los del niño.

Tanto la T_3 como la T_4 aumentan en el recién nacido en respuesta a la elevación de TSH (ABUID y cols., 1973) si bien lo hacen de forma distinta. Así, mientras la T_4 plasmática aumenta gradualmente en las 24-48 horas siguientes al parto, la T_3 muestra una típica respuesta bifásica, con un rápido incremento durante los primeros 90-120 minutos, seguido de un aumento más moderado a las 24 horas.

El incremento rápido de la T_3 que sigue inmediatamente al parto no muestra dependencia de la TSH y está relacionado con un cambio en el metabolismo periférico, de tal forma que a partir de ese momento la desyodación pasa a realizarse fundamentalmente en el anillo beta, disminuyendo la actividad de la 5-desyodasa en favor de la 5'-desyodasa. Se desconoce el mecanismo de estos cambios enzimáticos.

2ª. SÍNDROME DE T_3 BAJA EN LA EDAD AVANZADA

En el comienzo de la década de los setenta, cuando se hizo la determinación de T_3 plasmática por un método de aplicación fácil, una de las observaciones más llamativas fue el comprobar como los pacientes de edad avanzada, presentaban bajos niveles de T_3 .

Rápidamente, diversos autores, (BRUNELLE Y BOHOUN, 1972;

SYNIDER y UTIGER, 1972; RUBENSTEIN y cols., 1973; HERMANN y cols., 1974; MOLHOLM y cols., 1975 y WESTGREEN y cols., 1976) señalaron niveles más bajos en los sujetos de edad avanzada que en los individuos jóvenes; describiendo un continuo descenso de los niveles plasmáticos de T_3 en relación con la edad (NAVARD, 1981).

El progresivo incremento en los conocimientos sobre la T_3 en el metabolismo energético y en la síntesis proteica sugería que la continua reducción de la T_3 plasmática podría representar un importante parámetro metabólico en el proceso de envejecimiento.

Sin embargo, el papel exclusivo del envejecimiento sobre los niveles plasmáticos de T_3 , se ha puesto en duda en años posteriores, al describirse la influencia de enfermedades no tiroideas sobre la tasa plasmática de esta hormona.

Por esto, se ha creado una gran controversia en la literatura sobre si los mencionados cambios de la T_3 plasmática son motivados exclusivamente por la edad avanzada, como continúan manteniendo (BERMUDEZ y cols., 1975 ; WENZEL y HORN, 1975; HESCH y cols., 1976 y SAWIN y cols., 1979) o si, por el contrario, dichos cambios están relacionados con diversas afecciones y no con la edad, como defienden (OLSEN y cols., 1978 y BURROWS y cols., 1975

Se han discutido los resultados de OLSEN y cols. (1978), puesto que están basados en datos recogidos de sólo 24 personas de edad avanzada sanas, mientras que más de mil sujetos se han estudiado por otros autores.

SYNDER y UTIGER, (1972) señalaron que el descenso de la T_3 plasmática en relación con la edad, ocurre más precozmente y con mayor intensidad en el hombre que en la mujer, hecho que han con-

firmado otros autores (MOLHOLM y cols., 1975; SAWN y cols., 1979 y HERMANN y cols., 1981).

La tasa plasmática de T_4 sérica total no se modifica en relación con la edad (BERMUDEZ y cols., 1975; MOLHOLM y cols., 1975; WESTGREN y cols., 1976; OLSEN y cols., 1978; SAWN y cols., 1979; HERMANN y cols., 1981).

Un ligero incremento en la T_4 sérica total en relación con la edad fue observado por EVERED y cols., (1978), habiéndose señalado que podría reflejar el incremento de la TBG sérica descrita entre los 40-50 años de edad y la senectud (BRAVERMAN y cols., - 1966; HESCH y cols., 1977).

Por otro lado, OLSEN y cols., (1978), encuentran un descenso de la T_4 sérica total en un grupo de pacientes de edad avanzada, mientras que la T_4 libre se encontraba elevada, señalando que esta diferencia lógicamente estaría en función de la tasa de proteínas transportadoras.

En la mujer, antes de los 60 años de edad, se han descrito niveles superiores de T_4 total en relación con la tasa de los varones de la misma edad. Estos niveles se hacen iguales a los de los varones después de dicha edad (BERMUDEZ y cols., 1975; HESCH y cols., 1975). Puesto que en estos trabajos el índice de tiroxina libre no cambia con la edad se ha sugerido que los niveles de la mujer después de los 60 años podrían estar relacionados con el descenso de la TBG dependiente de la tasa de estrógenos, hipótesis también compartida por LIPSON y cols., (1979).

Los valores de la captación de T_3 por una resina (RT_3U), se corresponden bien con los niveles de tiroxina, con RT_3U no modificados con la edad en el hombre y ligero, pero significativamente elevados, en la mujer en edad postmenopáusica. Estos resul-

tados sugieren que se produce un ligero descenso de la TBG en la mujer después de los 50 años de edad, debido a la disminución de los estrógenos. BRAVERMAN y cols., (1966) han descrito que las mujeres premenopáusicas tienen niveles de TBG ligeramente más elevados que los hombres de la misma edad, y que su RT_3U es significativamente más baja que la de los hombres.

El índice de tiroxina libre (FT_4I), constituye un parámetro que se correlaciona bien con la concentración de tiroxina libre, no observándose cambios ni con la edad ni con el sexo - (HANSEN, 1975; BERMUDEZ, 1975). Sin embargo, estudios llevados a cabo determinando directamente la tasa de T_4 libre (FT_4) no se corresponden con esas observaciones. Así, HERMANN y cols., (1974) señalan que la FT_4 , al igual que la T_4 total, es normal pero significativamente más baja en los sujetos de más de 60 años, en relación con un grupo comprendido por debajo de esa edad.

Respecto a la rT_3 , también se han descrito datos discordantes de su relación con la edad. NICOD y cols., (1976) y RUDORFT y cols., (1976) encuentran elevados niveles de rT_3 en los sujetos sanos de edad avanzada. KAPLAN y cols., (1977) no observan variaciones de la rT_3 en relación con la edad.

En otro estudio, LIPSON y cols., (1979), observan en el varón niveles estables de rT_3 , los cuales son normales pero significativamente más altos que los de la mujer a la misma edad.

HERMANN y cols., (1981) no observan efectos significativos de la edad sobre tasa de rT_3 plasmática, ante lo cual concluyen diciendo que el clásico síndrome de T_3 baja, caracterizado por elevación simultánea de la rT_3 con TSH plasmática normal no es consecuencia de la edad avanzada "per se". Estas observaciones concuerdan con las de OLSEN y cols., (1978) y BURROWS y cols., (1977) en las que no encuentran una correlación entre las concentraciones de T_3 y rT_3 .

Estudios cinéticos sobre la T_3 y T_4 , han demostrado que la tasa de producción de T_3 y T_4 son ambas un 25 por ciento más baja en los sujetos por encima de los 70 años de edad, comparándolas con la de los sujetos comprendidos entre 21-29 años de edad (WENZEL, 1975). Si bien HERMANN y cols., (1981) ha confirmado un descenso de la tasa de producción de T_4 en relación con la edad, no encuentran dicho descenso en relación con la T_3 .

III.

ESTADOS DE DEPRIVACION CALORICA

El sorprendente efecto de la deprivación calórica total sobre el metabolismo de la T_4 originalmente descrito por PORTNEY y cols., (1974) y VAGENAKIS y cols., (1975) fue seguido por numerosos trabajos de diversos investigadores, (CHOPRA y cols., 1975; MERIMEE y FINEBERS., 1976; SPAULDING y col., 1976).

1ª AYUNO

El ayuno conduce rápidamente, en las 24 horas siguientes, a una caída de la concentración de T_3 plasmática, tanto en los sujetos obesos, como en los que presentan un peso normal. (PATO 1981)

Los niveles séricos de T_4 total permanecen estables, pero la concentración de T_4 libre se incrementa ligeramente (PORTNAY y cols., 1974).

2ª MALNUTRICION PROTEICO-CALORICA

Los mismos fenómenos han sido también observados en la malnutrición proteico-calórica (CHOPRA y SMITH, 1975; INGENBLEEK y BECKERS, 1975) y en la anorexia nerviosa (MIYAI y cols., 1975; MOSHANG y cols., 1975; CROXSON e IBBERTSON, 1977).

Todos estos estudios han establecido que la producción de T_3 a partir de la T_4 está disminuida, mientras que la producción de rT_3 está incrementada.

Estudios cinéticos de T_4 , T_3 y rT_3 en los estados de deprivación calórica total han revelado que la producción de T_4 por el tiroides no se modifica, la tasa de producción de T_3 está marcadamente disminuida y la de rT_3 ligeramente incrementada. (EISENSTEIN, 1978). Junto al descenso de los niveles de T_3 , con elevación de los de rT_3 , se ha descrito un aumento de TETRAC (PITTMAN, 1980).

Estos estudios han revelado también que la baja concentración de T_3 plasmática en el ayuno no es el resultado de un incremento de su aclaramiento metabólico, que permanece inalterado. Por otro lado, el incremento de la rT_3 sérica es consecuencia de una disminución de su tasa de aclaramiento, debido a una disminución de la desyodación de la rT_3 a $3, 3' - T_2$.

Estudios "in vitro" utilizando homogeneizados de hígado de ratas en ayunas han revelado una disminución de la actividad de la 5'-desyodasa, habiéndose sugerido que esta disminución de la actividad enzimática de la 5'-desyodasa sería la responsable de la alteración del metabolismo de la T_4 en el ayuno (HARRIS y cols., 1978; BALSAM e INGBAR, 1978).

No se conoce el mecanismo exacto por el cual el ayuno completo afecta la actividad de la 5'-desyodasa. Evidencias experimentales indican que el principal factor que induce esta disminución de la actividad enzimática, es un descenso en la tasa de generación de grupos sulfidrilos, especialmente de glutacion reducido (BALSAM e INGBAR, 1978). Más recientemente, se ha sugerido que la causa principal de la disminución de la T_3 a partir de la T_4 en el hígado de rata en ayuno completo, es una disminución de la captación hepática de T_4 (JENNEINGS y cols., 1980).

El descenso de la T_3 plasmática consecutivo a la privación prolongada de alimento no parece guardar ninguna relación con cambios en la secreción de TSH. Sin embargo, recientes estudios indican que en la primera fase que sigue a la privación de alimento, existe un descenso de la TRH (CARLSON y cols., 1977).

Permanece sin aclarar la significación clínica de estos cambios en el metabolismo de la T_4 como consecuencia del ayuno.

3ª ANOREXIA NERVIOSA

Clínicamente, estos sujetos no presentan síntomas ni signos de hipotiroidismo, sin embargo, existen algunas evidencias de que a nivel celular podría existir cierto grado de hipofunción tiroidea. Así, estudios en pacientes con anorexia nerviosa indican que la actividad de las hormonas tiroideas está disminuida y que puede ser prevenida con la administración de T_3 (VAGENAKIS, 1981).

AZIZI, (1978) y BURMAN y cols., (1979) han comprobado como el factor nutricional más importante en la regulación de la actividad de la 5'-desyodasa son los hidratos de carbono, de tal forma que una ingesta mínima de carbohidratos, pero no de proteínas o de grasas, es esencial para el mantenimiento de la actividad enzimática.

IV.

ENFERMEDADES SISTEMICAS

En la actualidad, se ha podido comprobar como diversas enfermedades no tiroideas, agudas y crónicas, constituyen una de las causas más frecuentes de alteración del metabolismo periférico de las hormonas tiroideas.

Una gran variedad de enfermedades crónicas y agudas, entre las que se incluyen infecciones, enfermedades malignas, hepatopatías, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, situaciones comatosas de diverso origen y quemados están asociadas con un descenso de la tasa plasmática de T_3 y un incremento de las concentraciones de rT_3 , con normal, o incluso aumentada o disminuida concentración de T_4 sérica (BERMUDEZ y cols., 1975; BURGER y cols. 1976; JAVIN y cols., 1976).

La situación metabólica de estos pacientes no se ha determinado sistemáticamente, sin embargo, todos ellos clínicamente parecen encontrarse en una situación de eutiroidismo, aun a pesar de los niveles de T_3 tan disminuidos que presentan en ocasiones.

El síndrome de T_3 baja en estas enfermedades presenta alguna peculiaridad que lo diferencia del que acabamos de señalar en los estados de deprivación calórica. Mientras en aquellos casos se ha señalado que la tasa plasmática de T_4 total permanece inalterada, en estos otros casos, se han señalado, coexistiendo

con la tasa de T_3 baja y de rT_3 elevada, niveles de T_4 total tanto elevados como disminuidos, si bien en la mayoría de los casos permanecen normales. Se ha señalado que la posibilidad de observar niveles de T_4 , también alterados, estaría en relación con la gravedad y duración del proceso responsable.

En muchos de estos enfermos se ha observado una elevación de la T_4 libre. La explicación concreta de esta observación no está totalmente aclarada. Existen casos en los que es indudable la existencia de una disminución de la concentración de TBG y de TBPA, la cual, lógicamente, podría explicar la elevación de la fracción libre de la T_4 . CHOPRA y cols., (1979) han señalado que el índice de tiroxina libre (FT_4 I) no se correlaciona con la T_4 libre absoluta, medida por equilibrio de diálisis especialmente en los pacientes con una T_4 sérica baja.

La T_3 sérica total y la T_3 libre se encuentran siempre disminuidas y la rT_3 elevada. Sin embargo, y al contrario también de lo que ocurre en los estados de deprivación calórica, se ha observado un descenso de rT_3 en pacientes con una situación terminal (GAVIN y cols., 1976).

El eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo se encuentra normal, siendo los niveles de TSH plasmáticos basales normales y la respuesta al estímulo con TRH igualmente normal.

Algunas de las enfermedades anteriormente señaladas, capaces de alterar el metabolismo periférico de la T_4 , revisten una especial atención en razón de su frecuencia y de las particularidades que presentan dentro de ese conjunto de alteraciones que acabamos de señalar.

1ª ESTADOS FEBRILES

CIOPIRA y cols., (1975), comparando los niveles plasmáticos de T_4 total, T_3 libre, T_4 total y libre y rT_3 de un grupo de 11 pacientes con enfermedades febriles agudas, entre las que se encontraban pielonefritis, neumonía, colecistitis, traqueobronquitis, todas ellas con temperatura entre 39-41°C, con los de un grupo de adultos normales, señaló como los pacientes con enfermedades febriles presentaban una tasa media de rT_3 significativamente más elevada (77 ng/dl) que la de los adultos normales (41 ng/dl). Al mismo tiempo, la tasa media de T_3 total y libre era claramente inferior a la del grupo control. Los niveles de T_4 no diferían entre ambos grupos.

Es posible que, como en otras situaciones, en los enfermos febriles la mayor producción de rT_3 , biológicamente inactiva, frente a una disminución de la tasa de T_3 altamente calorígenica, constituya un mecanismo de defensa del organismo, que trataría de proteger a estos enfermos de una excesiva estimulación metabólica.

2ª HEPATOPATIAS

Siendo el hígado, junto con el riñón, los dos órganos en los que por gramo de tejido existe el mayor porcentaje de desyodación de la tiroxina (CHOPRA, 1977; CHOPRA, 1978), no es de extrañar que diversos estudios sobre el metabolismo de la tiroxina en enfermos con hepatopatías han demostrado una alteración de dicho metabolismo, que presenta las características propias del síndrome de T_3 baja (CHOPRA y cols., 1974; SCHMITT y AMOVRETTI, 1977; SCHUSSLE y cols., 1978; HEPNER y CHOPRA, 1979).

Si embargo, no todos los resultados obtenidos por los distintos autores concuerdan, sino que por el contrario en muchos ca

sos difieren. Quizás estas discordancias puedan ser debidas a variaciones en las metodicas de radioinmunoanálisis empleadas para las determinaciones hormonales, o bien, a que las observaciones realizadas correspondan a diferentes momentos funcionales de la enfermedad.

En los pacientes con cirrosis hepática la mayoría de los autores (CHOPRA y cols., 1974; NOMURA y cols., 1975; HEPNER y CHOPRA, 1979) han encontrado niveles disminuidos de T_3 total y libre.

Los niveles de T_4 total se encuentran dentro de límites normales, mientras que la T_4 libre se ha descrito que podría estar elevada (CHOPRA y cols., 1974) o normal (INADA y STERLING, 1967).

Los niveles de TSH estarían ligeramente elevados según CHOPRA y cols., (1974) y en niveles normales según SCHMITT y AMOVRETTI, (1977).

En relación con la rT_3 , la mayoría de los autores han descrito niveles elevados, excepto MAROZZI y cols., (1978) que únicamente los encuentran elevados en aquellos pacientes con cirrosis hepática que presentan ascitis, hecho también comprobado por JANNI y cols., (1981).

En los pacientes con cirrosis hepática, el aumento de la concentración de rT_3 parece estar relacionado más con una disminución de su tasa de aclaramiento metabólico que con un incremento de su producción (CHOPRA, 1977).

Los niveles de proteínas plasmáticas transportadoras, concretamente una reducción de la capacidad de unión de la TBPA y un incremento de la TBG, han sido señalados por INADA y STERLING (1967); mientras que JANNI y cols., (1981) no encuentran diferencia entre la TBG de los cirróticos y la de un grupo control.

Si bien algunos autores también han descrito alteraciones en el metabolismo periférico de la T_4 en pacientes con hepatitis aguda, concretamente un incremento de T_4 , con una elevación de T_3 y de rT_3 (HEPNER y CHOPRA, 1979), recientes estudios de JENNI y cols., (1981) no han demostrado variaciones de la T_3 total ni libre en los pacientes con hepatitis aguda, observando, sin embargo, una elevación de rT_3 , sin variaciones en la TBG ni en la TSH. Sugiriendo que la hepatitis aguda puede no alterar el metabolismo periférico de la T_4 de forma significativa, especialmente, si consideramos la posible existencia de una reserva funcional aceptable por parte del tejido hepático.

HEPNER y CHOPRA, (1979) han señalado que la relación rT_3/T_3 se correlaciona con el grado de afectación hepatocelular, si bien no encuentran ninguna correlación significativa entre las pruebas rutinarias de exploración de la función hepática y los parámetros tiroideos estudiados. Sugiriendo que la relación rT_3/T_3 en los pacientes con cirrosis alcohólica, constituiría un índice pronóstico en dichos pacientes. Los resultados de JANNI y cols., (1981), han confirmado estos resultados. El incremento del cociente rT_3/T_3 sería considerado como un indicador del empeoramiento clínico de los pacientes cirróticos.

Con respecto a los efectos clínicos de la T_3 baja sobre la función hepática, se ha señalado que variaciones hemodinámicas determinan una reducción del flujo sanguíneo, y, por lo tanto, de oxígeno en las áreas más periféricas de las unidades funcionales hepáticas.

La falta de oxígeno podría condicionar la progresión y la formación de áreas isquémicas en las que podrían desarrollarse necrosis, fibrosis y formación nodular. La disminución de la T_3 posiblemente, al hacer disminuir la hipoxia entracelular podría quizás hacer más lenta la progresión de la afectación hepática.

De acuerdo con esta hipótesis, el síndrome de T_3 baja en la cirrosis hepática podría ser interpretado como una reacción endógena del organismo dirigida a proteger lo más posible al hepatocito.

3ª CARDIOPATIAS

El síndrome de T_3 disminuida también se ha descrito en enfermedades cardíacas.

En 1975, Mc LARTY y cols. describieron por primera vez la existencia de una disminución de los niveles plasmáticos de T_3 en pacientes con infarto de miocardio, pudiendo observar como los niveles más bajos los presentaban aquellos pacientes que fallecieron durante la crisis aguda.

Observaciones posteriores han confirmado ampliamente, este hallazgo (NILSSON y cols., 1976; WESTGREN y cols., 1977; KAPLAN y cols., 1977), confirmando además como dicho descenso de T_3 se asocia con un incremento de rT_3 , si bien este último dato no ha sido confirmado por algunos autores (GEISTHVEL y cols., 1976; LJUNGGREN y cols., 1979).

Estos cambios en los niveles de T_3 y rT_3 , en los pacientes con infarto agudo de miocardio, no se acompañan de modificaciones en la tasa plasmática de T_4 (BURR y cols., 1975; GEISTHOVEL y cols., 1976) ni de TSH (Mc LARTY y cols., 1975; KAPLAN y cols., 1977).

Se ha seguido el curso evolutivo de estas modificaciones, observando como el descenso de los niveles de T_3 se hace ya aparente a las 24 horas siguientes al comienzo del infarto alcanzando sus niveles más bajos a los 3-4 días, para alcanzar niveles semejantes a los del momento del ingreso 8-10 días más tarde, si

bien en algún caso, se han descrito reducciones significativas mantenidas durante 3 meses después de la fase aguda.

Algún autor ha sugerido que la magnitud de los cambios observados en el cociente T_3/T_4 guardarán correlación con la extensión del infarto. (WIERSINGA y cols., 1981).

Es posible, pero no se ha comprobado, que la caída de la T_3 con la consiguiente reducción de la tasa metabólica y del consumo de oxígeno, sean parte de un mecanismo adaptativo de defensa que trataría de beneficiar el trabajo del corazón lesionado (SYMONE y COLQUHOUN, 1981).

Si bien ha sido en el infarto agudo de miocardio donde se ha llevado a cabo una más extensa investigación del síndrome de T_3 disminuida, también se han descrito descenso de los niveles plasmáticos de T_3 en otras afecciones cardíacas como, por ejemplo, en la endocarditis bacteriana aguda (CHOPRA y cols., 1979); en las miocardiopatías, ruptura de aneurismas aórticos e insuficiencia cardíaca congestiva (BERMUDEZ y cols., 1975). Sin embargo, no existen datos suficientes para asegurar si en estos casos el descenso de T_3 es de una significación específica o simplemente son consecuencia de un mecanismo más de adaptación frente a la enfermedad.

4ª AFECCIONES RESPIRATORIAS

También se ha señalado la existencia de un "síndrome de T_3 disminuida" en diversas afecciones respiratorias, como en neumonías, bronquitis, neumonía atípica, e infarto pulmonar - (BURGE y cols., 1976), aunque son reducidos los estudios específicos realizados en estos casos.

5ª INSUFICIENCIA RENAL

Algunas manifestaciones clínicas de la insuficiencia renal crónica, como son la sequedad de piel, somnolencia e intolerancia al frío sugieren la existencia de un hipotiroidismo. Una alta incidencia de bocio ha sido descrita por RAMIREZ y cols. (1973) pero no confirmada por otros (SILVERBERG y cols. 1973).

Las pruebas de función tiroidea son frecuentemente difíciles de interpretar en estos pacientes, dado que puede existir una disminución de la capacidad de fijación de las hormonas tiroideas a las proteínas (LIM y cols. 1977; NEUHAUS y cols., 1975). Los primeros estudios sobre los niveles de hormonas tiroideas en los pacientes con insuficiencia renal crónica, revelaron que estaban disminuidas en aproximadamente un tercio de los pacientes urémicos. (LIM 1977; SILVERBERG, 1973), especialmente la triiodotiro-nina (RAMIREZ y cols., 1976; KATZ y cols., 1975).

Más recientemente, diversos grupos han descrito la existencia de un síndrome de T_3 disminuida, con T_4 normal y ligero aumento de los niveles de TSH, en pacientes con insuficiencia renal crónica (SPECTOR y cols., 1979; KOSOWITZ y cols., 1980).

El mecanismo por el cual la T_3 disminuye en los pacientes con insuficiencia renal crónica, no está aclarado. Una reducción de los niveles séricos de TBG no constituye el factor fundamental, ya que niveles normales de TBG han sido demostrados por RAMIREZ y cols., (1973); SILVERBERG y cols., (1973) y SPECTOR y cols., (1979). Para explicar esta disminución de T_3 SILVERBERG y cols., (1973) sugirieron la hipótesis de que existiera en estos pacientes una disminución de la liberación de TSH hipofisaria, sin embargo, la TSH se ha demostrado que no está disminuida en los pacientes urémicos (WEISSEL y cols., (1979).

Recientemente (LIM y cols., 1975) han descrito la existencia en estos pacientes de una disminución de la conversión de T_4 en T_3 .

Los niveles plasmáticos de rT_3 , sin embargo, se han interpretado de forma variable. Así, WEISSEL y cols., (1979), han señalado que los pacientes urémicos mantenidos con diálisis periódica presentan unos niveles disminuidos, sin embargo, NICOD y cols., (1976), han descrito valores normales de rT_3 en un grupo de pacientes anéfricos, sugiriendo que no es necesaria la función renal para que se lleve a cabo la monodesyodación de la T_4 .

Si bien clínicamente, los pacientes con insuficiencia renal crónica no presentan síntomas concluyentes de hipotiroidismo, la normalidad de la tasa de TSH plasmática es un dato todavía más concluyente del estado metabólico de estos pacientes.

Sin embargo, extraña la existencia en estos pacientes de una respuesta disminuida de la TSH al TRH, tanto antes, como después de sometidos a diálisis (WEISSEL y cols., 1977; LIM y cols., 1977), que haría pensar en cierto grado de déficit de TSH en los pacientes urémicos.

ODDIE y cols., (1970), han señalado que tras la restauración de la función renal por trasplante, se produce una normalización de todos los parámetros de la función tiroidea, excepto de la mala respuesta de la TSH al estímulo con TRH que, por otra parte, puede ser consecuencia de la terapia con esteroides a que son sometidos estos pacientes.

6ª ESTADOS POSTQUIRURGICOS

BURR y cols., (1975) comprobaron como en el postoperatorio de seis pacientes, intervenidos por diversas causas (colecistec-

tomía, mastectomía, paratiroidectomía, vagotomía con piloroplastia) se producía una reducción altamente significativa de las concentraciones séricas de T_3 , que se hacía patente a las 24 horas de la intervención y que se mantenían bajos seis días más tarde. Al mismo tiempo, observaron una elevación de los niveles séricos de rT_3 durante los tres días siguientes al de la intervención, con niveles séricos ligeramente disminuidos de T_4 .

Un año más tarde, BRANDT y cols., (1976), en nueve pacientes confirman los resultados de BURR. Observaron que dichas alteraciones podrían detectarse ya antes de llevar a cabo la incisión de la piel e inmediatamente después de la inducción de la anestesia, sugiriendo que los agentes anestésicos podrían afectar diversos test de la función tiroidea.

V.

DROGAS QUE ALTERAN EL METABOLISMO PERIFERICO DE LA T_4

Hoy día, se sabe que muy diversos fármacos utilizados en el tratamiento de enfermedades no tiroideas, son capaces de modificar la función de la glándula tiroides. Algunos de estos medicamentos pueden condicionar ocasionalmente una situación de hipofunción tiroidea, o menos comúnmente de hiperfunción. Sin embargo, las alteraciones más frecuentemente observadas son aquellas que recaen sobre diversos test de función tiroidea, sin llegar a alterar la función de la glándula, pero que pueden inducir a error en la interpretación de dichos test y como resultado una mala conducta terapéutica que puede secundariamente dar lugar a una verdadera modificación de la función del tiroides.

El mecanismo de acción de estos agentes farmacológicos es muy diverso, así algunos como el carbonato de litio, las sulfonamidas y el resorcinol actúan directamente sobre la glándula tiroides; otros (estrógenos, andrógenos, salicilatos, difenilhidantoinas) actúan sobre las proteínas plasmáticas transportadoras, bien modificando su tasa o la capacidad de fijación de las hormonas tiroideas. Existen, por último, un grupo de agentes farmacológicos capaces de modificar el metabolismo de las hormonas tiroideas a nivel de los tejidos periféricos, dando lugar a modificaciones de los niveles hormonales propias de lo que hemos definido como "síndrome de T_3 baja". A este último grupo nos referiremos a conti-

nuación, estudiando su mecanismo de acción y las alteraciones a que dan lugar.

Diversos agentes farmacológicos inhiben la conversión periférica de la T_4 a T_3 dando como resultado una disminución de los niveles plasmáticos de T_3 sérica total y libre y un incremento de la concentración sérica de rT_3 .

1ª PROPILTURACILO

Se ha comprobado que esta droga además de ser un potente inhibidor de la síntesis intratiroidea de hormonas tiroideas, también condiciona una inhibición de la formación de T_3 a partir de la T_4 en los tejidos periféricos (VAN ARSDEL y cols., 1956; JONES y VAN MIDDLESWORTH, 1960; ESCOBAR DEL REY y MONRREALE DE ESCOBAR, 1961; MONRREALE DE ESCOBAR y ESCOBAR DEL REY, 1967; SABERI y cols 1975; GEFFNER y cols., 1975). La inhibición de la desyodización periférica se asocia con una disminución de la efectividad biológica de la T_4 administrada y de un incremento de la secreción de TSH (ESCOBAR DEL REY y cols., 1962).

El mecanismo de acción del propiltiuracido sobre la 5'-desyodasa no está totalmente aclarado. Parece ser que la droga interactúa con la enzima formando un disulfido (LEONARD y ROSENBERG 1978).

En los enfermos en tratamiento con T_4 , la administración de PTU, condiciona un incremento en la concentración sérica de T_4 , una disminución en la concentración de T_3 con aumento de los niveles de rT_3 (KAPLAN y cols., 1977).

La disminución de la tasa de T_3 plasmática se ha tomado como evidencia de que el propiltiuracilo es el antitiroideo de elección en el tratamiento del hipertiroidismo, puesto que además de

inhibir la síntesis de T_4 inhibe su transformación en T_3 en los tejidos periféricos, efecto que no realizan otros antitiroideos.

2ª CORTICOSTEROIDES

CHOPRA y cols., (1973) y WILLIAMS y cols., (1975) señalaron que la administración aguda de corticosteroides, fundamentalmente dexametasona, condicionaba una disminución de la tasa de T_3 tanto en los sujetos normales como en los hipertiroideos, sugiriendo que los corticosteroides podrían afectar la conversión periférica de la T_4 en T_3 .

Tras la administración de dexametasona a pacientes hipotiroideos tratados con tiroxina, CHOPRA y cols., (1975) comprobaron como efectivamente al tiempo que se producía un descenso de los niveles de T_3 aumentaba la tasa de rT_3 . En 1976, BURR y cols., confirman estos hechos demostrando que dichos cambios no eran debidos a variaciones de la fracción libre hormonal ni de las proteínas transportadoras. (YAMADA y cols., 1978; GAMSTEDT y cols., 1978).

Se acepta que el efecto inhibitorio de los glucocorticoides se ejerce sobre la actividad de la enzima 5'-desyodasa. Sin embargo, se desconoce el mecanismo íntimo a través del cual los glucocorticoides inhiben a dicha enzima.

Se ha sugerido que parte del efecto beneficioso que experimentan los sujetos hipertiroideos que presentan una crisis tireotóxica tras la administración de corticosteroides es debido a la acción inhibitoria de estos sobre la conversión de la T_4 en T_3 .

3ª PROPANOLOL

La amplia utilización de los beta bloqueantes, y de



de ellos fundamentalmente del propanolol, en el control de los síntomas dependientes del sistema beta-adrenérgico de los hipertiroideos, ha permitido conocer los efectos de estos preparados en el metabolismo de las hormonas tiroideas.

Diversos estudios (WIERSINGA y TOUBER, 1976; VERHOEVER y cols., 1977) han demostrado como tras la administración de propanolol, tanto a los pacientes hipertiroideos como a los sujetos normales, se produce una disminución de la tasa plasmática de T_3 , con aumento paralelo de rT_3 sin modificación de los niveles de T_4 ni de TSH.

En los sujetos hipotiroideos mantenidos en tratamiento sustitutivo con tiroxina, la administración de propanolol también reduce los niveles de T_3 , hecho que sugiere que dicha modificación no depende de una disminución de la producción glandular de T_3 , sino de la disminución de la transformación periférica de la T_4 en T_3 .

Recientes experimentos demuestran que las propiedades semejantes a la quinidina, que posee el propanolol, podrían ser las responsables de la inhibición de la conversión (HEYMA y cols., 1980).

El descenso de la T_3 condicionado por el propanolol, en los pacientes hipertiroideos, da lugar a una disminución del consumo de oxígeno que podría explicar la mejoría de las manifestaciones cardíacas en la crisis de angor. Son necesarios más estudios para definir el mecanismo a través del cual los cambios en los niveles de T_3 y rT_3 pueden relacionarse con las propiedades antiarrítmicas (FABER y cols., 1979).

El beta bloqueante atenolol, si bien disminuye también la tasa metabólica en los pacientes hipertiroideos, no afecta a los

niveles plasmáticos de T_3 (NILSSON y cols., 1979; HOW y cols., 1980). Tampoco se ha observado disminución de T_3 tras la administración de acebutol (JONES y cols., 1980), ni metoprolol (MURCHISON y cols., 1979).

4ª AMIODARONA

La amiodarona, igualmente introducida en el tratamiento del angor, es hoy día más comúnmente utilizada en el control de los trastornos del ritmo cardíaco. Su efecto antiaritmico en el hombre está bien definido (VAN SCHEPADAEL y SOLVAY, 1970).

Estructuralmente esta substancia presenta cierta similitud con la T_4 , ya que contiene dos átomos de yodo, que representan aproximadamente el 37 por ciento de su peso molecular.

En 1976, BURGER y cols., comprobaron la aparición de un síndrome de T_3 disminuida en los pacientes tratados con amiodarona verificando como después de 28 días de tratamiento, la T_3 descendía a cifras inferiores del rango normal, la T_3 libre también disminuye si bien, de forma no significativa, al tiempo que la rT_3 se eleva de forma ostensible, sin modificarse los niveles plasmáticos de T_4 . Ante la posibilidad de que estos cambios pudiesen ser consecuencia del contenido en yodo, a un grupo de sujetos normales se les administró una dosis de yodo similar a la contenida en la amiodarona, comprobando, lógicamente, un descenso tanto de la T_3 , como de la T_4 , lo cual indicaba que aquellas modificaciones en los niveles hormonales, tras la administración de amiodarona, no están relacionados con su contenido en yodo.

Todos los estudios realizados con este preparado vienen a apoyar la hipótesis de que la amiodarona interfiere el metabolismo periférico de la T_4 , que deriva hacia la formación de rT_3 en detrimento de la T_3 (JONCKHEER y cols., 1978).

El preciso mecanismo a través del cual se llevan a cabo estos cambios no están aclarados, se ha sugerido que dada la similitud estructural con la tiroxina se ocasionase un mecanismo competitivo con esta hormona. Es de gran interés el hecho de que los efectos antiarrítmicos de la miodarona sean suprimidos con la administración de T_4 , sin embargo, son necesarios futuros estudios para poder aclarar este fenómeno.

CONTRASTES RADIOLOGICOS

Era ampliamente conocido como diversos contrastes radiológicos, en virtud de su elevado contenido en yodo, producían una inhibición de la captación de radio-yodo por el tiroides (CLARK y SHIPLEY, 1957; GRAYSON, 1960) al tiempo que condicionaba una elevación del yodo unido a las proteínas (PBI) (DAVIS, 1966), sin embargo, se mantenía que los niveles plasmáticos de hormonas tiroideas no se modificaban (VAGENAKIS y cols., 1973).

En 1976, BURGI y cols., tras el estudio de los niveles plasmáticos de T_3 , T_4 y rT_3 en sujetos a los que previamente se les había realizado una urografía con ácido diatrizoico, una colangiografía con ácido ioglicámico o una colecistografía con ácido iopanoico, comprobaron como tras la urografía o la colangiografía no se observaban cambios significativos en los niveles hormonales, mientras que tras la colescistografía se producía un incremento de los niveles de T_4 , con un concomitante descenso de los niveles de T_3 y un aumento del orden del 50% de los de rT_3 , observando como además los niveles de TSH se doblaban con respecto a los que presentaban antes de la administración del ácido iopanoico. Todos estos cambios regresaban a los 42 días.

Estudios de CHOPRA, (1977), utilizando homogeneizados de hígado de rata, comparando los efectos de diversos contrastes yodados sobre la conversión de T_4 en T_3 demostraron que, "in vitro",

el ácido iopanoico era un potente inhibidor de la producción de T_3 .

En 1978, WU y cols., confirman estos hechos en el hombre, comprobando como el ácido iopanoico en la dosis habitualmente utilizada para una colecistografía (3 gr) produce una caída en la tasa plasmática de T_3 y un aumento de rT_3 .

LARSEN y cols., (1979), demostraron que en la rata el ácido iopanoico es un potente inhibidor de la conversión intrahipofisaria de T_4 en T_3 y que en la rata hipotiroidea tratada con tiroxina, inhibe el descenso de la TSH inducido por la T_4 , sugiriendo que la generación intrahipofisaria de T_3 a partir de la T_4 es necesaria para inhibir la TSH en el hombre.

Por último, KLEIMANN y cols., (1980) confirman, en el hombre, como la administración de ácido iopanoico condiciona una elevación de TSH y un aumento de la respuesta de TSH al estímulo con TRH, como consecuencia de aumentar la sensibilidad de las células tiotropas a la acción del TRH, al inhibir la conversión de T_4 en T_3 intrahipofisaria.

116

CAPITULO TERCERO

MATERIAL Y METODOS

I.
SUJETOS EXPERIMENTALES

Los sujetos estudiados con motivo de esta tesis se encuentran distribuidos en los siguientes grupos:

GRUPO A, constituido por 69 controles normales, 33 hombres y 36 mujeres, con edades comprendidas entre 14 y 71 años ($\bar{x} \pm DS = 34,3 \pm 16,4$).

Todos ellos eran voluntarios y estaban representados por médicos, enfermeras, alumnos de la Escuela Profesional de Endocrinología del Hospital Provincial; alumnos de la Facultad de Medicina; diversos amigos y familiares.

GRUPO B, este estaba integrado por 10 pacientes con enfermedad de Basedow, diagnosticados en el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Provincial de Madrid, de los cuales 7 eran mujeres y 3 hombres, y cuyas edades se encontraban comprendidas entre 25 y 56 años ($\bar{x} \pm DS = 39 \pm 10,3$).

GRUPO C, en él se incluyen 12 pacientes con hipotiroidismo primario; 8 mujeres y 4 hombres con edades comprendidas entre 6 y 69 años ($\bar{x} \pm DS = 44,6 \pm 17,5$).

GRUPO D, en el que se incluyen 8 sujetos: 5 mujeres y 3 hombres, con edades comprendidas entre 20 y 66 años ($\bar{x} \pm DS = 46,8 \pm 14,8$) que presentaban glucemia basal normal, pero con una mala tolerancia a la sobrecarga oral de glucosa.

GRUPO E, integrado por 26 pacientes, diagnosticados de diabetes mellitus insulino-dependiente o tipo I, de los cuales 19 eran mujeres y 7 hombres, estando sus edades comprendidas entre 17 y 73 años ($\bar{x} \pm DS = 47,3 \pm 19,2$).

GRUPO F, en este grupo se incluyen 13 pacientes con diabetes mellitus tipo I, 8 de los cuales eran mujeres y 5 hombres, con edades comprendidas entre 40 y 84 años ($\bar{x} \pm DS = 64,5 \pm 14,8$) y en los que además de la diabetes mellitus, en el momento del estudio presentaban otras enfermedades intercurrentes.

En cada uno de los 138 sujetos componentes de los seis grupos, anteriormente descritos, se llevó a cabo un estudio de la función tiroidea, mediante determinación de los siguientes parámetros:

- T_3 sérica total;
- T_4 sérica total;
- rT_3 sérica total;
- TBG plasmática;
- Captación de T_3 por resina (RT_3U);
- TSH sérica;
- Índice de tiroxina libre (FT_4I);
- Relación T_4/TBG ;
- Relación T_3/T_4 .

Además de los parámetros anteriormente descritos, en todos los pacientes con diabetes mellitus se determinó:

- Glucemia en ayunas;
- Perfil glucémico;
- Glucosuria de 24 horas;
- Colesterolemia;
- Lípidos totales;

- 119 -

- Triglicéridos;
- Respuesta de la TSH al estímulo con TRH.

Los sujetos del grupo D, con tolerancia anormal a la sobrecarga oral de glucosa, fueron catalogados como tales mediante realización de una prueba de sobrecarga oral con glucosa.

II.

SELECCION DE LOS SUJETOS ESTUDIADOS

GRUPO A.- Todos los integrantes de este grupo, en el momento de llevarse a cabo la extracción de sangre para realizar las determinaciones hormonales, mantenían una actividad física normal en relación con su edad, el aporte dietético era variable pero ninguno de ellos se encontraba sometido a régimen hipocalórico.

Tampoco presentaba ninguno, en el momento de la extracción, síntomas ni signos de enfermedad crónica o aguda, ni entre sus antecedentes existía enfermedad conocida, durante el año precedente.

GRUPO B.- El diagnóstico de Enfermedad de Basedow en los componentes de este grupo, fue realizado en el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Provincial de Madrid, en base a la clínica y a las correspondientes determinaciones de T_3 , T_4 y de TSH y de la respuesta de la misma al estímulo con TRH.

Ninguno de ellos presentaba síntomas ni signos de enfermedad intercurrente.

GRUPO C.- Los pacientes con hipotiroidismo primario, fueron igualmente diagnosticados en el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Provincial de Madrid, confirmándose el diagnóstico por la clínica y las determinaciones de T_3 , T_4 y TSH y su respuesta al estímulo con TRH.

GRUPO D.- Los componentes de este grupo presentaban en común la existencia de una mala tolerancia para los hidratos de carbono, demostrada mediante una prueba de sobrecarga oral de glucosa.

En todos ellos, se realizó glucemia basal, que fue sistemáticamente normal y, a continuación, una sobrecarga oral de glucosa, en dosis de 1,75 gr. de glucosa por kilo de peso, y extracciones de sangre para glucemia a los 60 y 120 minutos de la sobrecarga oral de glucosa.

Los criterios seguidos para la interpretación de los resultados de la curva de glucemia, fueron los establecidos por FAJANS y CONN en 1959.

GRUPO E.- Todos los pacientes diabéticos integrantes de este grupo presentaban en el momento de su ingreso en el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Provincial, glucemia en ayunas superior a 160 mgs/dl en dos o más ocasiones; glucosuria de intensidad variable en 24 horas y sintomatología clásica de diabetes mellitus más o menos llamativa.

El motivo de su ingreso en el hospital fue en todos los casos un episodio de descompensación de su diabetes, como consecuencia de: dosis insuficientes de insulina, supresión del tratamiento con insulina, intento de sustitución del tratamiento insulínico por hipoglucemiantes orales, o inicio brusco de una diabetes hasta entonces desconocida.

Se excluyeron de este grupo todo aquel diabético en el que existiese como causa de su descompensación, una infección aguda o crónica, hepatopatía crónica o aguda, nefropatía de cualquier etiología, o cualquiera de las causas conocidas capaces de alterar el metabolismo periférico de las hormonas tiroideas, hecho que fue comprobado, además de por la historia clínica y por la exploración física, por las correspondientes pruebas complementarias.

GRUPO F.- Al igual que los pacientes del grupo E, los integrantes de este grupo eran enfermos con diabetes mellitus tipo I, que ingresaron en el hospital también por descompensación de su diabetes, pero a diferencia con aquellos, en los de este grupo la causa fundamental de la descompensación residía en la coexistencia de alguna enfermedad intercurrente capaz de alterar por sí misma, con independencia de la diabetes mellitus, el metabolismo de las hormonas tiroideas, como eran infecciones (generalmente urinarias), agudizaciones de broncopatías crónicas, hepatopatías o nefropatías crónicas.

Tanto en los sujetos con tolerancia anormal para la glucosa, como en los diabéticos del grupo E, se descartó la existencia de enfermedad asociada por la historia y exploración clínicas; la valoración de la hematología; pruebas de floculación; transaminasas; (GOT, GPT); colemia total y directa; lacticodehidrogenasa (L.D.H.); espectro electroforético (E.E.F.); análisis de orina; BUN y aclaramientos de urea y creatinina.

En el momento de la toma de sangre ninguno de los sujetos de estudio, incluidos los controles, se encontraban sometidos a ningún tipo de medicación, salvo lógicamente la administración de insulina en los pacientes de los grupos E. y F.

Fueron excluidos para el estudio aquellos pacientes que en el plazo de 3-4 meses anteriores hubiesen sido sometidos a exploraciones radiológicas con contrastes yodados.

También se han excluido de este trabajo, los diabéticos no insulinodependientes tratados con hipoglucemiantes orales, dado que está demostrado que dichos fármacos condicionan modificaciones de los niveles plasmáticos de hormonas tiroideas, al actuar competitivamente a nivel de las proteínas plasmáticas, desplazando a la T_3

y T_4 totales, con elevación de su fracción libre (SKINNER y cols., 1959; HANWI y cols., 1959; HUNTON y cols., 1965; BURKE y cols., 1967; HERSHMAN, 1968).

III.

OBTENCION DE LAS MUESTRAS

En todos los sujetos de estudio del grupo control, se tomó una muestra de 20 c.c. de sangre, a las 9 horas, estando los sujetos en ayunas desde, por lo menos, las diez horas anteriores.

Inmediatamente después de su extracción, la sangre fue centrifugada y los plasmas divididos cada uno en seis partes alícuotas, que fueron congelados en tubos de polietileno a -21°C , hasta el momento de proceder a la realización de las determinaciones hormonales.

En los sujetos integrantes de los restantes grupos, se procedió, igualmente, a la obtención de una muestra de sangre en ayunas, a las 9 horas, parte de la cual fue remitida al laboratorio para la determinación de glucemia basal y la restante, como en el caso anterior, centrifugada inmediatamente después de su extracción y los plasmas, divididos cada uno en seis partes alícuotas, congelados en tubos de polietileno a -21°C , hasta el momento de llevar a cabo las determinaciones hormonales.

Cada una de dichas partes alícuotas de plasma fue utilizada, una vez descongelada, para la determinación de cada uno de los parámetros estudiados (T_3 , T_4 , rT_3 , TSH, TBG y RT_3U). En ningún caso, ninguno de los plasmas una vez descongelado, fue congelado de nuevo para su posterior reutilización.

En los casos en que se realizó la determinación de TSH basal y después del estímulo con TRH, dicha prueba se realizó el mismo día en que se obtuvieron las muestras para las restantes de terminaciones hormonales, de tal forma que tras la obtención de la basal (una de las seis partes alícuotas anteriormente señaladas) se procedió a la administración aguda intravenosa de 300 ug de hormona liberadora de TSH (TRH), utilizando en este caso un catéter introducido y mantenido en una vena antecubital, obteniéndose a su través muestras de sangre para la determinación de TSH a los 15 y 30 minutos después de la inyección de TRH.

IV.

ESTUDIO EVOLUTIVO

En un grupo de 11 pacientes, con diabetes mellitus tipo I, integrantes del grupo E, es decir, descompensados como consecuencia de un pobre aporte de insulina, pero sin que existiese en ninguno de ellos enfermedad intercurrente capaz de alterar la función tiroidea; tratamos de valorar las posibles modificaciones de diversos parámetros de función tiroidea en relación con el grado de compensación de su diabetes durante un determinado tiempo.

Para ello, en el momento de su ingreso en el hospital se les practicó una extracción de sangre para la determinación simultánea en la misma de:

- glucemia basal
- triiodotironina
- tiroxina
- rT_3
- peptido C.

Posteriormente, se inició tratamiento con dieta e insulina hasta conseguir la compensación de su diabetes. Dicha compensación se alcanzó en un tiempo variable en cada enfermo, de tal forma que mientras en alguno de los casos a los cuatro días de su ingreso se encontraba compensado, en otros, como consecuencia de la mayor o menor inestabilidad de su diabetes, se requirieron hasta dos semanas o más para conseguir un adecuado control de la misma.

Desde el momento de iniciarse el tratamiento se siguieron a diario los niveles de glucemia basal y la eliminación de glucosa en orina de 24 horas.

Consideramos que la diabetes se encontraba compensada cuando la glucemia basal era menor de 1,40 gr. por ml., no existía glucosa en la orina de 24 horas y en ningún momento aparecieron síntomas de hipoglucemia.

En el momento de conseguirse esos criterios de compensación, se tomó nuevamente sangre para la determinación simultánea de los mismos parámetros de función tiroidea que valoramos en el momento del ingreso (T_3 , T_4 y rT_3).

Durante las dos semanas siguientes al momento de la compensación se siguieron a diario los niveles de glucemia basal y glucosuria de 24 horas, comprobando el mantenimiento de la compensación de la diabetes, y a la semana y a las 2 semanas del momento de la compensación, y habiéndose mantenido esta durante este tiempo, se repitieron nuevamente las determinaciones de T_3 , T_4 y rT_3 con objeto de comparar los resultados en cada uno de esos momentos entre sí y con ello valorar la evolución de los niveles de T_3 , T_4 y rT_3 , en relación con la compensación de la diabetes.

1/5

V.

VALORACION DEL EJE HIPOTALAMO-HIPOFISO-TIROIDEO

En 9 pacientes con diabetes mellitus tipo I, que cumplían las condiciones señaladas anteriormente para los integrantes del grupo E, se llevó a cabo la determinación de TSH plasmática basal y valoración de su respuesta tras el estímulo intravenoso agudo con TRH, mediante determinación de TSH a los 15 y 30 minutos siguientes a la inyección de 300 microgramos de TRH sintético; en primer lugar en el momento de su ingreso por descompensación de la diabetes y posteriormente se repitió la prueba una vez alcanzados los criterios de compensación señalados en el apartado anterior.

Los resultados obtenidos en ambas situaciones fueron comparados entre sí y con los que disponíamos como control de un grupo de 40 sujetos sanos.

VI.

MATERIAL GENERAL UTILIZADO EN ESTE TRABAJO

Si bien al describir la técnica empleada para la determinación de cada hormona, se indicará el material específico en cada caso, a continuación se señala el material general, fungible y no fungible, utilizado.

- 1.- Tubos de centrifuga de 20 ml.
- 2.- Tubos de polietileno de 4 ml.
- 3.- Pipetas automáticas, tipo ML, de punta desechable
- 4.- Puntas de plástico desechables, de diversos tamaños
- 5.- Jeringa automática tipo CORNWELL
- 6.- Agitador magnético
- 7.- Mezclador tipo VORTEX
- 8.- Mezclador rotatorio de velocidad constante
- 9.- Bomba de aspiración de agua
- 10.- Contador gamma tipo ABBOTT-Antologist para 100 muestras, con eficacia de conteo para I^{125} de 10.000 c/mcg.
- 11.- Centrifuga modelo SORVALL
- 12.- Computadora OLIVETTI, P 6060

VII.

DESCRIPCION DE LAS METODICAS UTILIZADAS1. DETERMINACION DE T₄ PLASMATICA TOTAL

Las determinaciones de T₄ plasmática se han realizado por radioinmunoanálisis, mediante kits -T₄ RIA-(PEG)- suministrados por los laboratorios ABBOTT.

A) REACTIVOS UTILIZADOS

- 1ª. Solución de tiroxina-I¹²⁵, con una actividad de 0,46 μ Ci/ml.
- 2ª. Anticuerpo anti-tiroxina de conejo, con ANS (8-Anilino-1-ácido naptalenesulfónico) y gamma-globulina bovina.
- 3ª. Buffer de Barbital 0,05 M, con ANS y gammaglobulina bovina.
- 4ª. Tiroxina standard: 0; 3; 6; 12 y 24 μ g/100 ml de suero.
- 5ª. Polietilenglicol 6.000, solución al 18% en 0,09 M de buffer de Barbital.

B) MATERIALES UTILIZADOS

- 1ª. Tubos de polietileno de 4 ml.

2ª. Pipetas automáticas de 25, 100 y 400 μ l.

3ª. Jeringa automática

4ª. Agitador magnético

5ª. Mezclador VORTEX

6ª. Bomba de aspiración de agua

7ª. Centrífuga

8ª. Contador gamma

C) DESCRIPCION DE LA METODICA

1ª. Preparación de los tubos:

- tubos 1 y 2 para determinación de la actividad total

- tubos 3 al 12 para cinco standard (0; 3; 6; 12 y 24 μ g de T_4 /100 ml), por duplicado.

- tubos 13 al n para muestras de sueros a determinar (duplicado para cada muestra).

2ª. Pipetear 25 microlitros de cada solución standard, por duplicado, en los tubos 3 al 12.

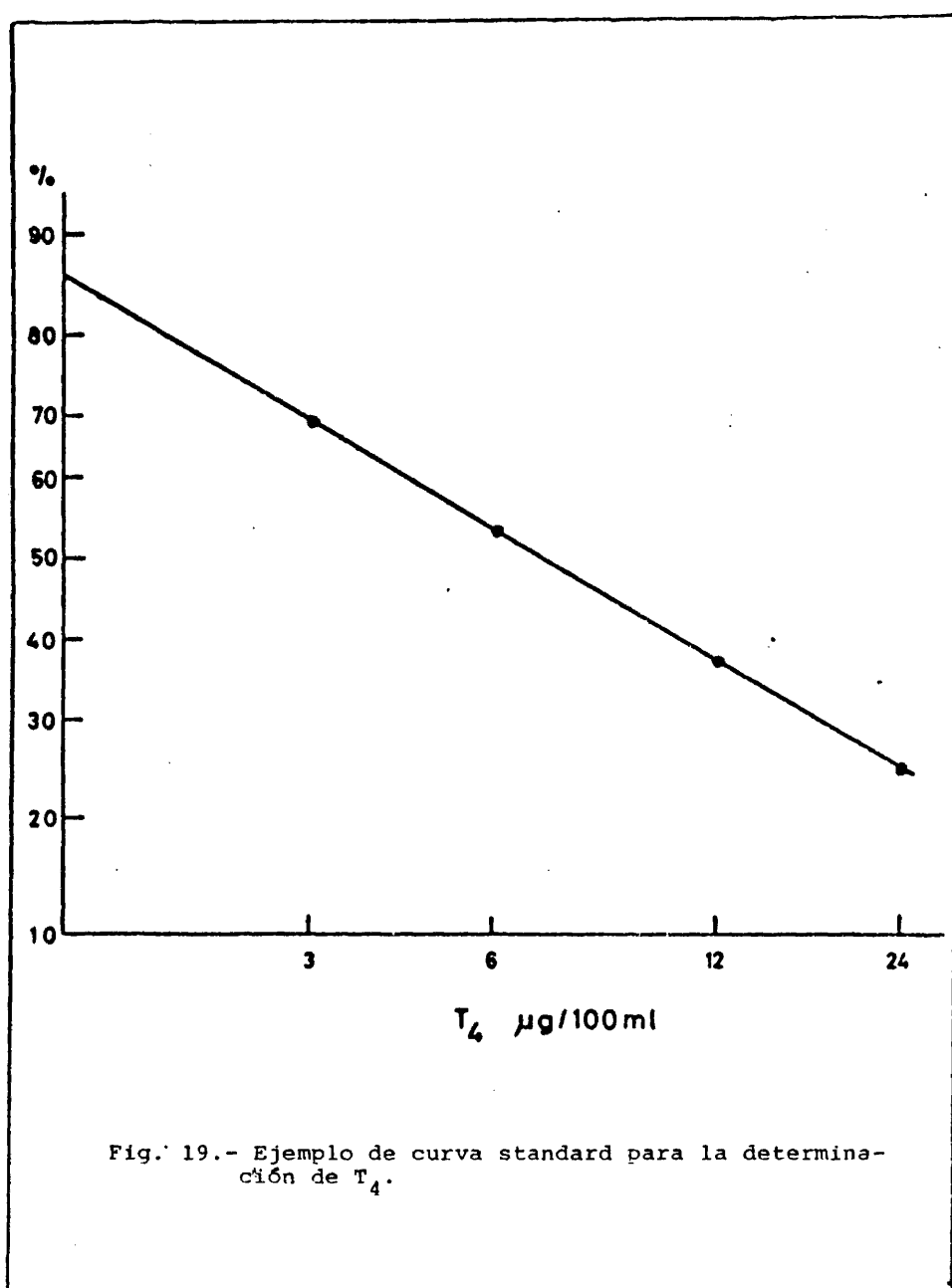
3ª. Pipetear 25 microlitros de cada suero problema por duplicado, en los tubos 13 al n.

4ª. Pipetear 100 μ l de solución de T_4 -I¹²⁵ en todos los tubos.

- 5^a. Mezclar el contenido de cada tubo, agitando de 3 a 5 segundos cada uno.
- 6^a. Pipetear 400 μ l de anticuerpo antitiroxina en todos los tubos, excepto en los números 1 y 2.
- 7^a. Mezclar el contenido de cada tubo, agitando de 3 a 5 segundos cada uno.
- 8^a. Incubar a temperatura ambiente (20^a - 30^a C) durante una hora.
- 9^a. Pipetear 2 ml de solución de Polietilenglicol (PEG) en todos los tubos, mediante la jeringa automática.
- 10^a. Mezclar el contenido de cada tubo, agitando de 3 a 5 segundos cada uno.
- 11^a. Centrifugar todos los tubos, a temperatura ambiente, a 1.000 r.p.m., durante 10 minutos.
- 12^a. Aspirar el sobrenadante muy cuidadosamente, mediante la bomba de aspiración de agua.
- 13^a. Determinar la radioactividad de cada tubo en el contador gamma.
- 14^a. Cálculo de los resultados y construcción de la curva standard (Fig. 19).

2. DETERMINACION DE T₃ PLASMATICA TOTAL

Todas las determinaciones de T₃ plasmática se han realizado por radioinmunoanálisis, mediante Kits - T₃ RIA (PEG) suministrados por los laboratorios ABBOTT.



A) REACTIVOS UTILIZADOS

- 1^a. Solución de triiodotironina - I^{125} al 0,1% en albúmina bovina, con una radioactividad de 0,5 μ Ci/vial (5,5 ml).
- 2^a. Anticuerpo anti-triiodotironina en solución 0,1 M de buffer de borato con 0,08% de ANS y gammaglobulina bovina.
- 3^a. Solución de triiodotironina standard: 0; 0,5; 1,0; 2,0; 4,0 y 8,0 ng/ml.
- 4^a. PEG 6000 en solución al 25% en buffer de borato 0,1 M.

B) MATERIALES UTILIZADOS

- 1^a. Tubos de polietileno de 4 ml.
- 2^a. Pipetas automáticas de 0,1 y 0,3 ml.
- 3^a. Jeringa automática
- 4^a. Mezclador VORTEX
- 5^a. Centrífuga
- 6^a. Bomba de aspiración de agua
- 7^a. Contador gamma

C) DESCRIPCION DE LA METODICA

- 1ª. Preparación de los tubos: proceder como se describió anteriormente para la determinación de T_4 .
- 2ª. Pipetear 100 μ l de cada standard, por duplicado, en los tubos 1 al 12.
- 3ª. Pipetear 100 μ l de cada suero problema, por duplicado, en los tubos 13 al n.
- 4ª. Pipetear 100 μ l de T_3 - I^{125} en cada tubo.
- 5ª. Mezclar el contenido de cada tubo, agitándolo de 3 a 5 segundos.
- 6ª. Pipetear 300 μ l del antisuero en todos los tubos menos en los 1 y 2.
- 7ª. Mezclar el contenido de cada tubo, agitándolo durante 3 a 5 segundos.
- 8ª. Incubación a temperatura ambiente durante dos horas.
- 9ª. Pipetear 1 ml de solución de PEG en todos los tubos, menos en 1 y 2.
- 10ª. Mezclar, agitando cada tubo durante 10 segundos.
- 11ª. Centrifugar todos los tubos a 1.000 r.p.m., a temperatura ambiente, durante 15 minutos.
- 12ª. Aspirar el sobrenadante cuidadosamente, mediante la bomba de aspiración de agua

13^a. Determinar la radioactividad de cada tubo en el contador gamma.

14^a. Construcción de la curva standard (fig. 20) y cálculo de los resultados.

3. DETERMINACION DE LA CAPTACION "IN VITRO" DE LA T_3 (RT_3U)

La determinación de la captación "in vitro" de la T_3 constituye un método indirecto de valoración de la función tiroidea a través de valorar el grado de saturación de la TBG.

Esta técnica fue iniciada, en 1957, por HAMOLSKY mediante la determinación con hematíes. MITCHELL (1958) y STERLING (1961) la modificaron reemplazando los hematíes como elementos fijadores de la T_3 , por una resina de intercambio, pero variaciones en la granulación de la resina ocasionaba variación en los resultados.

En la actualidad en la metodología que hemos utilizado (Triohed - T_3^{125} up take kit) suministrada en kit por los laboratorios ABBOTT, se utiliza charcoal localizado en unas esferas como elemento para separar la hormona libre de la ligada a la proteína. Cuando las esferas de charcoal se incuban con el suero problema y la T_3^{125} , la T_3 no ligada a las proteínas se une a las esferas de charcoal y la proteína ligadora de T_3 en solución se decanta. La cantidad de T_3 fijada a las esferas de charcoal está aumentada en el hipertiroidismo, dado que los lugares de fijación de la TBG están ocupados por la T_3 endógena. Por el contrario, en el hipotiroidismo al existir poca T_3 endógena quedan puntos de unión libres a la TBG que son ocupados por la T_3^{125} añadida y en consecuencia solamente una pequeña cantidad se une a las esferas de charcoal.

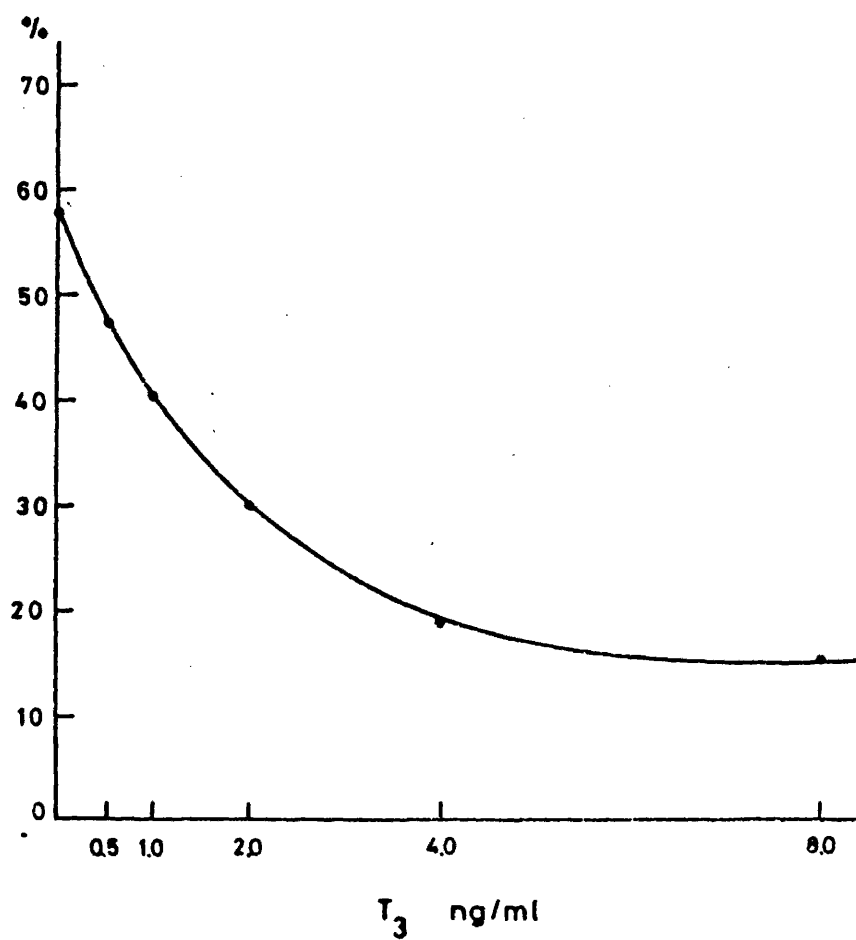


Fig.20.- Ejemplo de curva standard para la determinación de la T_3 .

A) REACTIVOS UTILIZADOS

- 1ª. Solución de T_3 - I^{125} en un tris-malate buffer con una radioactividad máxima de $0,33 \mu\text{Ci/ml}$.
- 2ª. Esferas recubiertas de charcoal.

B) MATERIALES UTILIZADOS

- 1ª. Tubos de polietileno de 4 ml.
- 2ª. Pipetas automáticas de 25 μl y 250 μl .
- 3ª. Jeringa automática tipo Cornwall
- 4ª. Mezclador rotatorio de velocidad constante a 190 r.p.m.
- 5ª. Dispensador automático, para el suministro simultáneo a todos los tubos de las esferas de charcoal.
- 6ª. Bomba de aspiración de agua.
- 7ª. Contador gamma.

C) DESCRIPCION DE LA METODICA

- 1ª. Preparación de los tubos.

Se dispondrá de un número de tubos de polietileno igual al de sueros a determinar.
- 2ª. Pipetear 25 μl de cada suero a determinar, por duplicado.

- 3^a. Pipetear 25 μ l de un suero control en un tubo identificado apropiadamente.
- 4^a. Pipetear 250 μ l de T_3 -I¹²⁵ en todos los tubos.
- 5^a. Agitar la solución de cada tubo durante 3 a 5 segundos.
- 6^a. Adaptar el dispensador de las esferas de charcoal, añadiendo simultáneamente una esfera a cada tubo.
- 7^a. Incubar durante 20 minutos a temperatura ambiente y agitación constante en el mezclador rotatorio, a 190 r.p.m.
- 8^a. Añadir a cada tubo 2 ml de agua destilada mediante la jeringa automática.
- 9^a. Aspiración de cada tubo, mediante la bomba de aspiración de agua de todo el líquido sobrenadante.
- 10^a. Determinar la radioactividad de cada esfera contenida en los tubos.
- 11^a. Cálculo de los resultados.

4. DETERMINACION DE rT_3 PLASMATICA

Las determinaciones de rT_3 se han realizado por radioinmunoanálisis, utilizando Kits suministrador por DAINABOT RADIOISOTOPE LAB., LTD. (Tokyo).

A) REACTIVOS UTILIZADOS

- 1^a. Solución de rT_3 marcada con I¹²⁵, con una radioactividad de 0,09 μ Ci/ml.

- 2^a. Solución de antisuero, de conejo, frente a rT_3 .
- 3^a. Solución standard de rT_3 con 2.000 pg/ml.
- 4^a. Solución al 25% de polietilen-glicol (PEG).
- 5^a. Suero libre de rT_3 para la dilución de la solución standard.

B) MATERIALES UTILIZADOS

- 1^a. Tubos de polietileno de 4 ml.
- 2^a. Pipetas automáticas de 0,1 y 0,4 ml.
- 3^a. Jeringa automática tipo Cornwall.
- 4^a. Refrigerador a 4°C.
- 5^a. Centrífuga.
- 6^a. Bomba de aspiración de agua.
- 7^a. Contador gamma.

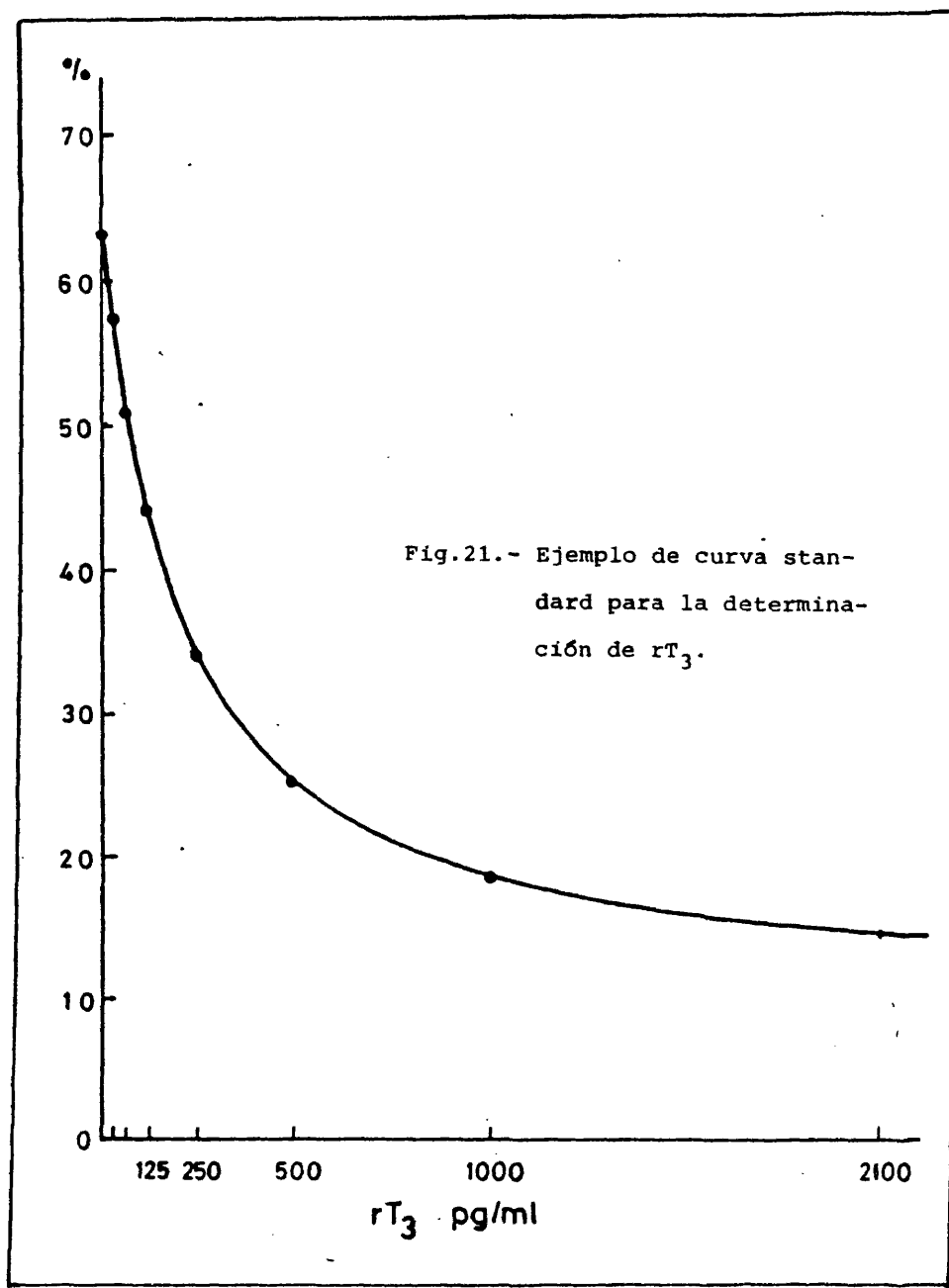
C) DESCRIPCION DE LA METODICA

- 1^a. Preparación de los tubos:
 - Los tubos 1-2 de la serie se reservan para determinar la actividad total.
 - Los tubos 3 a 18 se utilizan para los standard obtenidos por dilución progresiva (0; 31; 63; 125; 250; 500; 1.000 y 2.000 pg), por duplicado.

- Los tubos 18 a n se utilizan para los sueros a determinar.

- 2^a. Pipetear 0,1 ml de cada solución standard, por duplicado, en los tubos marcados a tal efecto.
- 3^a. Pipetear 0,1 ml de cada suero a determinar en los tubos 18 a n.
- 4^a. Pipetear 0,1 ml de rT_3 -I¹²⁵ en todos los tubos.
- 5^a. Agitar de 3 a 5 segundos cada tubo.
- 6^a. Pipetear 0,4 ml de suero anti- rT_3 en los tubos 3 a n y agitar.
- 7^a. Incubar durante 24 horas a 4^a C.
- 8^a. Terminada la incubación añadir rápidamente, mediante la jeringa automática, 1 ml de PEG a los tubos 3 a n.
- 9^a. Mezclar rápidamente el contenido de cada tubo.
- 10^a. Centrifugar a 2.500 r.p.m. durante 15 minutos a temperatura ambiente.
- 11^a. Aspirar el sobrenadante de cada tubo mediante la bomba de aspiración de agua.
- 12^a. Determinar la radioactividad del precipitado de cada tubo en el contador gamma.
- 13^a. Cálculo de los resultados y representación de la curva standard (fig. 21).

125



5. DETERMINACION DE LA HORMONA ESTIMULANTE DEL TIROIDES (TSH)

Las determinaciones de la TSH se han realizado por radioinmunoanálisis mediante Kits proporcionados por los laboratorios ABBOTT.

A) REACTIVOS UTILIZADOS

- 1^a. Solución de TSH-I¹²⁵, con una radioactividad de 0,1 μ Ci/ml.
- 2^a. Solución de TSH humana con las siguientes concentraciones: 0,0; 2,5; 5,0; 10,0; 20,0 y 40,0 μ UI/ml, en suero equino.
- 3^a. Antisuero de conejo frente a la TSH en solución 1 M.
- 4^a. Buffer 0,1 M Tris (hydroximetil) aminometano.

B) MATERIALES UTILIZADOS

- 1^a. Tubos de polietileno de 4 ml.
- 2^a. Pipetas automáticas calibradas de 0,1 a 0,3 ml.
- 3^a. Jeringa automática tipo Cornwall.
- 4^a. Refrigerador y congelador.
- 5^a. Mezclador tipo Vortex.
- 6^a. Centrífuga.
- 7^a. Contador gamma.

C) DESCRIPCION DE LA METODICA

1ª. Preparación de los tubos:

- Los tubos 1 y 2 se destinarán a determinar la actividad total de la solución TSH-I¹²⁵.
- Los tubos 3 a 14 corresponderán a las distintas soluciones del standard, estando cada uno de ellos por duplicado.
- Los restantes tubos del 15 al n se utilizarán para los sueros a determinar, por duplicado.

2ª. Pipetear 0,1 ml de cada solución standard en los tubos 3 al 14.

3ª. Pipetear 0,1 ml de cada suero a determinar, por duplicado en los tubos 15 al n.

4ª. Pipetear 0,3 ml de la solución de antisuero frente a la TSH, en todos los tubos, menos en los numerados con 1 y 2.

5ª. Mezclar el contenido de cada tubo.

6ª. Incubar a 37°C durante tres horas.

7ª. Terminada la incubación pipetear 0,1 ml. de la solución de TSH-I¹²⁵ en todos los tubos.

8ª. Mezclar el contenido de cada tubo e incubar a 37°C durante 18 horas.

9ª. Después de la incubación añadir 3 ml de PEG a todos los tubos excepto al 1 y 2.

- 10^a. Mezclar el contenido de cada tubo vigorosamente.
- 11^a. Centrifugar durante 10 minutos a 1.000 r.p.m.
- 12^a. Aspirar el sobrenadante.
- 13^a. Contar la radioactividad del precipitado.
- 14^a. Cálculo de los resultados y representación de la curva standard (fig. 22).

6. DETERMINACION DE TBG PLASMATICA

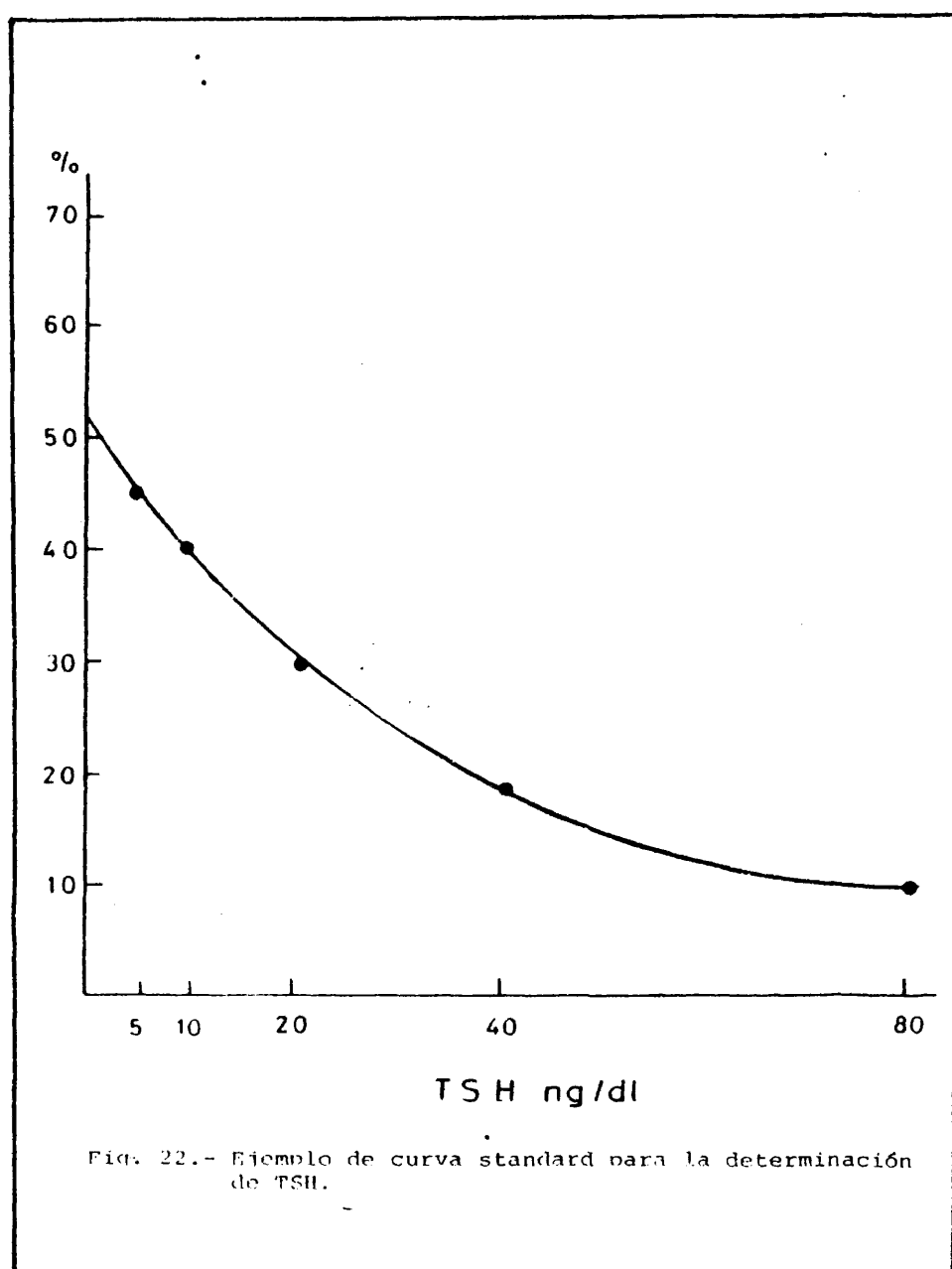
Todas las determinaciones de TBG plasmática se realizaron mediante Kits suministrados por "BEHRING WERKE RADIOCHEMICAL - LABORATORY" utilizando una metodología de competición proteica.

La TBG sérica compete con TBG marcada con I^{125} por un limitado número de lugares de unión en un anticuerpo altamente específico. Cuando la reacción alcanza un estado de equilibrio la TBG libre se separa del complejo TBG-anticuerpo, precipitando la última con polietilenglicol. El precipitado se centrifuga, quedando un sobrenadante que se decanta, midiendo a continuación la actividad de I^{125} en el precipitado.

A) REACTIVOS UTILIZADOS

- 1^a. Solución de TBG- I^{125} ~100 μ g, < 2 μ l.
- 2^a. Solución de suero anti-TBG de oveja.
- 3^a. Sueros standard calibrados con relación a un suero normal altamente purificado, con diluciones que comprenden 0; 3,5; 7; 14; 28; 56 μ g TBG/ml.

146



- 4ª. Solución de polietilenglicol (PEG) al 18% en 0,09 M de Buffer de barbital.

B) MATERIALES UTILIZADOS

- 1ª. Tubos de polietileno de 4 ml.
- 2ª. Pipetas automáticas, tipo ML, con puntas desechables de 20 µl; 200 µl y 500 µl.
- 3ª. Jeringa automática.
- 4ª. Mezclador tipo VORTEX.
- 5ª. Centrífuga.
- 6ª. Bomba de aspiración de agua.
- 7ª. Contador gamma.

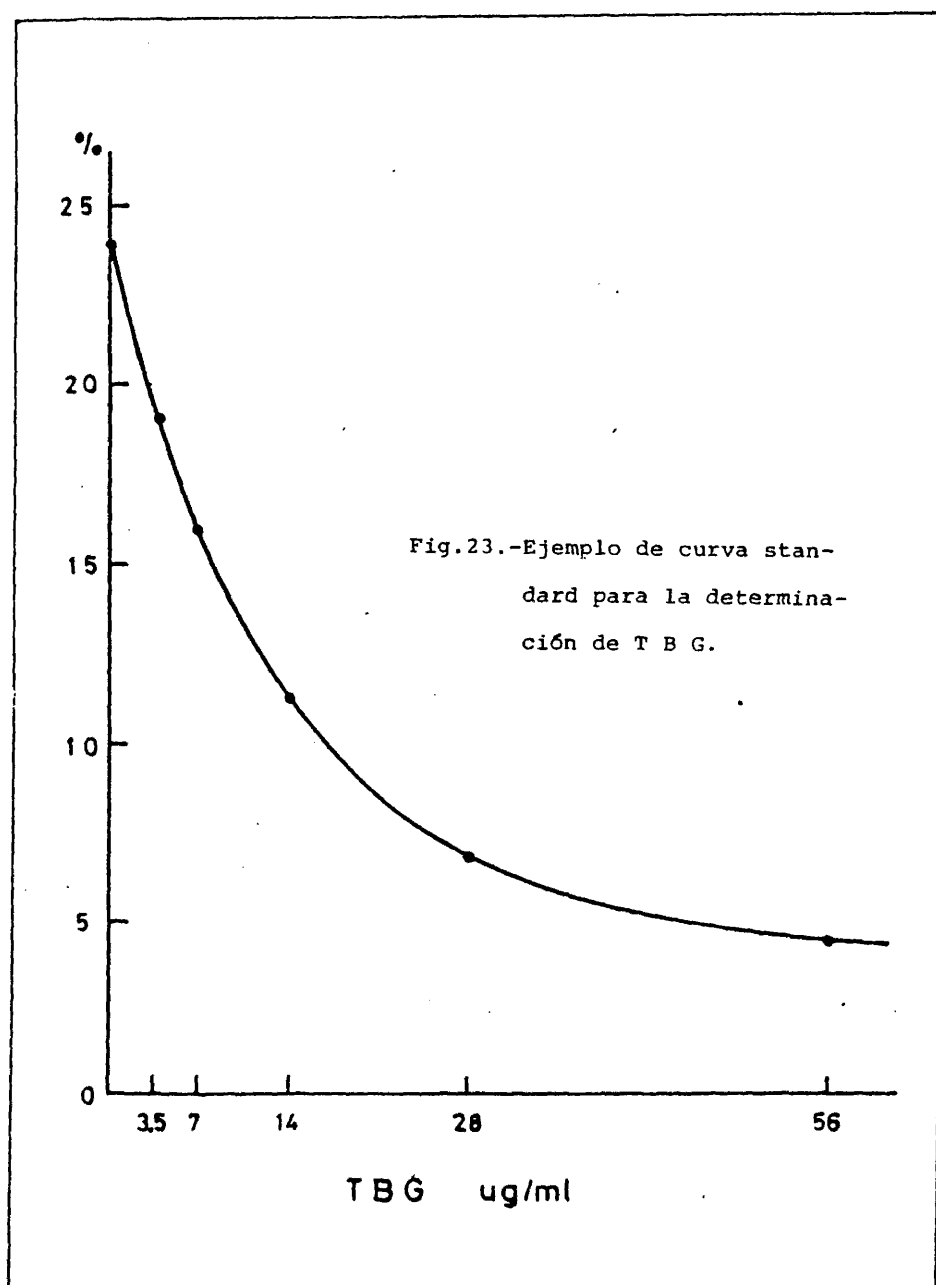
C) DESCRIPCION DE LA METODICA

- 1ª. Preparación de los tubos:

- Tubos 1 y 2 para determinación de la actividad total.
- Tubos 3 a 14 para las seis soluciones standard (0; 3,5; 7; 14; 28 y 56 ug/ml. por duplicado.
- Tubos 14 a n para muestras de suero a determinar (cada muestra de suero por duplicado)

- 2ª. Pipetear 20 µl de cada solución standard por duplicado en los tubos 3 a 14, ambos inclusive.

- 3^a. Pipetear 20 μ l de cada suero a determinar, por duplicado, en los tubos 14 a n.
- 4^a. Pipetear 200 μ l de solución TBG-I¹²⁵, en todos los tubos.
- 5^a. Mezclar el contenido de cada tubo agitándolo durante 3-5 segundos cada uno.
- 6^a. Pipetear 200 μ l del antisuero a todos los sueros excepto a los numerados con 1 y 2.
- 7^a. Mezclar el contenido de cada tubo agitándolo durante 3-5 segundos cada tubo.
- 8^a. Incubar a temperatura ambiente durante 2 horas y 30 minutos.
- 9^a. Pipetear 1 ml de PEG en todos los tubos excepto los marcados con los números 1 y 2.
- 10^a. Mezclar el contenido de todos los tubos, agitando cada uno durante 3-5 segundos.
- 11^a. Centrifugar todos los tubos, excepto los n^o 1 y 2, a temperatura ambiente, a 1.200 r.p.m. durante 30 minutos.
- 12^a. Aspirar el sobrenadante cuidadosamente y mediante aspiración con la bomba de agua.
- 13^a. Determinar la radioactividad del precipitado de todos los tubos en el contador gamma.
- 14^a. Cálculo de los resultados y representación de la curva standard (fig. 23).



7. DETERMINACION DEL PEPTIDO C

Las determinaciones del péptido C se han llevado a cabo mediante radioinmunoanálisis, utilizando un Kit (RIA-g nost PEPTIDO-C) suministrado por BEHRING INSTITUT.

A) REACTIVOS UTILIZADOS

- 1^a. Solución de Peptido-hC-I¹²⁵, ~6 ng, ~2 µCi.
- 2^a. Solución de antisuero del péptido-hC de cabra.
- 3^a. Soluciones de sueros standard calibrados con diluciones 0; 0,28; 0,59; 1,7; 3,4; 9,7; 19 ng/ml.
- 4^a. Solución de PEG (0,1% de NaN₃).

B) MATERIALES UTILIZADOS

- 1^a. Tubos de polietileno de 4 ml.
- 2^a. Pipetas automáticas, con puntas desechables, de 100, 200 µl.
- 3^a. Jeringa automática.
- 4^a. Mezclador VORTEX.
- 5^a. Centrífuga.
- 6^a. Bomba de aspiración de agua.
- 7^a. Contador gamma.

C) DESCRIPCION DE LA METODICA

1ª. Preparación de los tubos:

- Tubos 1 y 2 para determinar la actividad total.
- Tubos 3 a 15 para las siete soluciones standard (0; 0,28; 0,59; 1,7; 3,4; 9,7 y 19), por duplicado.

2ª. Pipetear 100 μ l de cada solución standard, por duplicado, en los tubos 3 a 15.

3ª. Pipetear 100 μ l de cada suero problema, por duplicado, en los tubos 16 a n.

4ª. Pipetear 200 μ l de solución de péptido C-I¹²⁵ en todos los tubos (incluidos los de actividad total).

5ª. Mezclar el contenido de cada tubo, agitando cada uno de 3 a 5 segundos.

6ª. Pipetear en los tubos 3 a n, 200 μ l de suero anti-péptido C.

7ª. Mezclar el contenido de cada tubo, agitándolo de 3 a 5 segundos.

8ª. Incubar a 4°C, durante 24 horas.

9ª. Añadir, mediante la jeringa automática, 1 ml de PEG a cada tubo (excepto a los de la actividad total).

10ª. Mezclar el contenido de cada tubo hasta conseguir una solución homogénea.

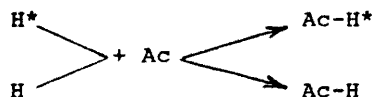
- 11^a. Centrifugar, a temperatura ambiente, a 1.500 r.p.m., durante 20 minutos.
- 12^a. Aspirar el sobrenadante mediante la bomba de aspi
ración de agua.
- 13^a. Contar la radioactividad de cada tubo en el con-
tador gamma.
- 14^a. Cálculo de los resultados y representación de la
curva standard

VIII.

CALCULO DE LOS RESULTADOS

Recordemos como el radioinmunoanálisis constituye una técnica de análisis en la que pequeñas cantidades de material radiactivo son desplazadas, de su unión a una substancia específica, por pequeñas cantidades de substancias similares no radiactivas, que compiten con las primeras en su unión específica.

Básicamente se crea una competencia entre antígenos, uno radiactivo (H^*) que se añade al medio de reacción y otro no marcado (H), frente a la muestra a analizar. Cuando a este medio de reacción se añade un anticuerpo específico (Ac) este es capaz de unirse con ambos antígenos



Como resultado de este mecanismo de competición, la cantidad del complejo radiactivo ($Ac-H^*$) disminuye a medida que aumenta la del antígeno no marcado (H) presente en el medio. Por tanto, la concentración de esta hormona libre en el medio (H), que es la que interesa determinar, puede ser fácilmente conocida si se compara su efecto (traducido por una disminución del complejo radiactivo $Ac-H^*$ obtenido) con el producido por una serie de soluciones antígeno standard o concentraciones conocidas. La disminución del complejo radiactivo será tanto más acusada, cuanto mayor sea la concentración utilizada.

Su medición, después de ser separada del resto, permite construir una curva de calibración sobre la cual se pueden comparar los efectos producidos por las muestras conocidas y determinar de esta forma la concentración hormonal correspondiente.

Vistos de forma resumida estos fundamentos básicos, el cálculo de los resultados se lleva a cabo de la siguiente forma:

- 1^a.- Determinar la radioactividad (cpm) de cada tubo, empezando con los numerados con 1 y 2, para contar la actividad total de la hormona marcada, que posteriormente serán retirados para evitar contaminaciones.

El tiempo de conteo ha sido de 100 segundos para todas las muestras.

- 2^a.- Calcular la capacidad de unión del sistema, como porcentaje entre el número de cuentas del 0 del standard y la actividad total, utilizando para ello las cuentas correspondientes a los tubos números 3 y 4, que por contener sólo antígeno marcado y anticuerpo específico van a expresar el tanto por ciento de captación del sistema:

$$B/T \% = \frac{\text{cpm del standard 0}}{\text{cpm actividad total}} \times 100$$

Normalmente, este valor varía entre 30-50%

- 3^a.- Determinar los valores de unión del standard, para obtener la unión de referencia, según la fórmula:

$$B/B_0 \% = \frac{\text{cpm de cada standard}}{\text{cpm del standard 0}} \times 100$$

Puesto que todas las muestras se han analizado por duplicado, el número de cuentas a valorar corresponde a la media de cada dos determinaciones, excepto en el caso de que entre dos muestras de un mismo suero exista una diferencia superior al 15%, en cuyo caso se desecharon.

- 4ª.- La curva de referencia se construye sobre un papel milimetrado en el que se dibuja un sistema de ejes cartesianos, llevando al eje de ordenadas el tanto por ciento de unión de cada muestra y en el de abscisas la concentración de cada standard.

La unión de todos los valores de unión del standard determina la curva de referencia.

- 5ª.- El tanto por ciento de unión de cada muestra de suero a calcular, se determina mediante la fórmula:

$$Bx/Bo \% = \frac{\text{cpm del suero desconocido}}{\text{cpm del standard O}} \times 100$$

- 6ª.- Para calcular el valor de cada muestra se traslada el tanto por ciento de unión de cada muestra desde el eje de ordenadas hasta la curva de referencia, leyendo la correspondiente concentración, de la hormona en cuestión, sobre el eje de abscisas.

IX.

METODOS ESTADISTICOS UTILIZADOS

1. METODOS ESTADISTICOS DESCRIPTIVOS

Consideramos como métodos descriptivos aquellos que únicamente resumen con exactitud, las propiedades de la distribución de frecuencias observadas. Dentro de ellos podemos diferenciar:

A) Estadísticos de localización, que permiten describir la localización de una muestra a lo largo de una dimensión determinada de una variable. De ellos el más utilizado es la media aritmética (\bar{x}).

B) Estadísticos de dispersión, permiten una medida cuantitativa de las modificaciones de una distribución, entre estos hemos utilizado:

- La desviación típica (DS) representada por la raíz cuadrada de la varianza, o lo que es lo mismo la raíz cuadrada de la suma de cuadrados de la muestra dividido por el número de la muestra:

$$DS = \sqrt{\frac{\sum y^2}{n-1}}$$

- El error típico de la media, que se calcula dividiendo la desviación típica por la raíz cuadrada del número de la muestra:

$$Ex = \frac{DS}{\sqrt{n-1}}$$

- El coeficiente de variación, permite comparar el grado de variación en poblaciones que tienen diferentes medias. Se calcula dividiendo la desviación típica (DS) de una muestra por su media aritmética:

$$Cv = \frac{DS}{\bar{x}}$$

Si el coeficiente de variación se multiplica por 100 la variabilidad relativa queda expresada como tanto por ciento de la media.

2. COMPARACION DE DOS MUESTRAS

Al no cumplirse todos los supuestos básicos del análisis de varianza, hemos recurrido a la utilización de métodos no paramétricos, en los cuales la hipótesis nula no tiene nada que ver con parámetros específicos, sino solamente con la distribución de las variantes.

Cuando un mismo grupo de sujetos se estudiaron en dos condiciones distintas, se aplicó la PRUEBA DE WILCOXON del rango con signo. Se trata de una prueba, no paramétrica, aplicable al caso de observaciones apareadas de variables continuas, y se supone que las diferencias de los distintos pares son independientes. Con ella la hipótesis que se quiere verificar es si la mediana de las diferencias de los pares, es igual a cero, es decir, si hay tantas diferencias positivas como negativas.

Para muestras grandes ($n > 50$) se calcula según la fórmula:

$$t_s = \frac{T_s - \frac{n(n+1)}{4}}{\sqrt{\frac{n(n+\frac{1}{2})(n+1)}{12}}}$$

Cuando a diferencia del caso anterior, lo que tratamos de comparar son dos muestras entre sí, pero obtenidas de poblaciones distintas, es decir, formadas por distintos individuos, hemos - utilizado la prueba de la U de MANN-WHITNEY.

Se trata de una prueba no paramétrica que estudia las diferencias entre la tendencia central de dos poblaciones, pero que no difieren entre las dispersiones.

En ella la hipótesis nula supone que ambas poblaciones tienen la misma distribución y la hipótesis alternativa que una población es estadísticamente mayor que la otra.

En los casos en que $n > 20$ se calcula así:

$$T_s = \frac{U_s - \frac{n_1 n_2}{2}}{\sqrt{\frac{n_1 n_2 (n_1 + n_2 + 1)}{12}}}$$

3. ANÁLISIS DE CORRELACION

El grado de significación entre distintas variables se ha calculado a través de la significación del coeficiente de correlación por rangos de KENDALL, cuyo cálculo puede hacerse a partir de la siguiente fórmula:

$$t = \frac{n}{\sqrt{[n(n-1) - \sum T_1] [n(n-1) - \sum T_2]}}$$

donde $\sum T_1$ y $\sum T_2$ son las sumas de los términos de corrección en los rangos de la variable y_1 y y_2 .

Todos los cálculos estadísticos se han realizado directamente a través de los correspondientes programas, utilizando una computadora OLIVETTI P 6060.

160

CAPITULO CUARTO

RESULTADOS

I.

T₃ PLASMÁTICA TOTAL

En la tabla II se resumen los niveles plasmáticos medios, de T₃ total, encontrados en los seis grupos de estudio.

En el grupo de control normal (GRUPO A) la tasa plasmática media de T₃ es de $153,9 \pm 4,5$ ng/dl ($\bar{X} \pm E\bar{X}$) con unos valores extremos de 87 y 220 ng/dl. No habiéndose observado correlación con la edad, ni con los niveles de rT₃. Si existía, sin embargo, correlación entre los niveles de T₃ y los cocientes de T₃/T₄ - ($p < 0,01$) y rT₃/T₄ ($p < 0,001$) y con el índice de tiroxina libre.

Los enfermos de Basedow (GRUPO B) presentaban una tasa media de 438 ng/dl. ($E\bar{X} = 67,9$), siendo en los hipotiroideos (GRUPO C) de 29,16 ng/dl ($E\bar{X} = 4,24$); presentando ambos grupos una diferencia estadística, en relación con los normales, altamente significativa ($p < 0,001$).

En los sujetos con tolerancia anormal para la glucosa, - (GRUPO D) la tasa plasmática media de T₃ era ligeramente inferior a la de los sujetos del grupo control ($\bar{x} = 130,7$; $E\bar{x} = 11,4$) existiendo entre ambos grupos una ligera diferencia, pero estadísticamente significativa ($p < 0,02$), (fig. 24). Tampoco existía en este grupo correlación entre los niveles de T₃ plasmática con la edad, ni con la tasa de rT₃, manteniéndose la correlación observada en el grupo control con el cociente T₃/T₄, pero no con el cociente rT₃/T₄.

GRUPO	nº	\bar{X}	$E\bar{x}$	Ds	Cv	SIGNF.
A	69	153,9	4,5	37,6	24,4	
B	10	438,0	67,9	215,0	49,0	
C	12	29,6	4,2	14,7	49,6	
D	8	130,7	11,4	32,1	24,5	p = 0,02
E	26	102,1	5,5	28,0	27,4	p < 0,001
F	13	61,9	7,0	25,2	40,7	p < 0,001

TABLA II.- Valores medios, parametros de dispersion y significacion estadistica de los niveles plasmaticos de T_3 total en sujetos con tolerancia anormal para la glucosa (D), diabeticos tipo I descompensados sin enfermedad intercurrente (E) y con enfermedad intercurrente (F), frente a sujetos con enfermedad de Basedow (B), hipotiroidismo primario (C) y un grupo de control sanos (A).

La glucemia basal en todos los sujetos de este grupo era normal, con una media de $0,99 \pm 0,1$ grs. por mil ($\bar{x} \pm DS$) no mostrando ninguna correlación con los niveles de T_3 .

La suma de los niveles de glucemia en la prueba de sobrecarga oral, presenta una $\bar{x} = 5,31$ grs por mil, no existiendo tampoco ninguna correlación con la tasa plasmática de T_3 .

Los diabéticos del grupo E, presentan unos niveles de T_3 plasmática inferiores a los del grupo anterior, con una tasa media de $102 \pm 5,5$ ng/dl ($\bar{x} \pm E\bar{x}$), presentando una muy evidente diferencia significativa con los niveles de T_3 del grupo control ($p < 0,001$), (fig. 24) pero sin aproximarse a los observados en los sujetos con hipotiroidismo, con los cuales también existe, estadísticamente, una muy evidente diferencia significativa.

La glucemia plasmática media en este grupo era de 2,36 grs por mil ($DS = 0,67$), no existiendo tampoco ninguna correlación entre la misma y los niveles plasmáticos de T_3 ($p > 0,05$).

Los diabéticos del grupo F, son los que presentan los niveles plasmáticos de T_3 más bajos en relación con los normales, con una tasa media de $61,9 \pm 7,0$ ng/dl ($\bar{x} \pm E\bar{x}$), con una alta diferencia estadística con la tasa de T_3 del grupo control ($p < 0,0001$) (fig. 24).

Tampoco se observa correlación en este grupo de diabéticos entre la tasa plasmática de T_3 y los niveles de la glucemia.

En ninguno de los dos grupos de pacientes diabéticos (E y F) hemos encontrado correlación entre el descenso observado de los niveles de T_3 plasmática y el tiempo de evolución de la diabetes.

II.

T₄ PLASMÁTICA TOTAL

En el grupo control (GRUPO A) la tasa plasmática media de T₄ total es de $8,56 \pm 0,27 \mu\text{g/dl}$ ($\bar{x} \pm E\bar{x}$), con unos valores extremos de 13,5 y 4,5 $\mu\text{g/dl}$.

No se observa correlación de los niveles de T₄ total con la edad, ni con ninguno de los otros parámetros determinados en relación con la función tiroidea.

Los pacientes con enfermedad de Basedow presentan una tasa media de T₄ de 22,2 $\mu\text{g/dl}$ ($E\bar{x} = 2,05$), y los hipotiroideos de 1,01 $\mu\text{g/dl}$ ($E\bar{x} = 0,14$).

En los sujetos con intolerancia para la glucosa (GRUPO D) la T₄ plasmática total presenta un nivel medio de $8,36 \pm 0,70 \mu\text{g/dl}$ ($\bar{x} \pm E\bar{x}$), totalmente superponibles con los del grupo control ($p = 0,4$). (Tabla III).

No se observa tampoco en este grupo correlación entre la T₄ plasmática total y el resto de los parámetros de la función tiroidea.

No existe correlación entre la T₄ y los niveles basales de glucosa, ni con la media de los niveles de glucemia en la prueba de sobrecarga oral.

La T₄ plasmática de los diabéticos del grupo E era de -

GRUPO	nº	\bar{X}	$E\bar{X}$	Ds	Cv	SIGNF.
A	69	8,5	0,2	2,3	26,8	
B	10	22,2	2,0	6,5	29,7	
C	12	1,0	0,1	0,5	49,5	
D	8	8,3	0,7	2,0	23,9	p=N.S
E	26	7,5	0,4	2,1	27,8	p=0,04
F	13	6,5	0,6	2,4	36,9	p<0,01

TABLA III.- Valores medios, parametros de dispersion y significacion estadistica de los niveles plasmaticos de T_4 total en sujetos con tolerancia anormal para la glucosa (D), diabeticos tipo I descompensados sin enfermedad intercurrente (E) y con enfermedad intercurrente (F), frente a sujetos con enfermedad de Basedow (B), hipotiroidismo primario (C) y un grupo de control sanos (A).

$7,55 \pm 0,41 \mu\text{g/dl}$ ($\bar{x} \pm E\bar{x}$) lo que representa una diferencia, con la T_4 del grupo control, estadísticamente significativa pero a un nivel de significación muy bajo ($p = 0,04$) (fig. 25).

No se observa correlación entre los niveles plasmáticos de T_4 total y la glucemia basal.

En los diabéticos del grupo F la T_4 plasmática total media es de $6,5 \mu\text{g/dl}$ ($E\bar{x} = 0,66$) inferior a la de los sujetos normales (tabla III) con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,01$) (fig. 25).

Tampoco en este grupo existe correlación entre los niveles plasmáticos de T_4 sérica total y la glucemia basal.

III.

RT₃ PLASMÁTICA TOTAL

En la tabla IV están resumidos los niveles medios de rT₃ plasmática total en el grupo control y en los sujetos con intolerancia para la glucosa oral (GRUPO D) y en los diabéticos (GRUPOS E y F).

En el grupo control, la tasa plasmática media de rT₃ es de $24,81 \pm 0,87$ ng/dl ($\bar{x} \pm E \bar{x}$). Únicamente se observa correlación de la rT₃ con el cociente rT₃/T₄, a un nivel de significación elevado ($p < 0,0001$).

En los enfermos de Basedow (GRUPO B) la tasa media de rT₃ plasmática estaba significativamente elevada en relación con los normales ($114,5 \pm 8,09$ ng/dl; $\bar{x} \pm E \bar{x}$), y en los hipotiroideos (GRUPO C) sensiblemente disminuida ($4,4 \pm 0,69$ ng/dl; $\bar{x} \pm E \bar{x}$).

Los sujetos con intolerancia para los hidratos de carbono (GRUPO D) presentan una tasa plasmática rT₃ sin diferencia significativa con la del grupo control $\bar{x} = 23,43$ ng/dl. $E \bar{x} = 3,2$ ng/dl (fig. 26).

No existe correlación estadísticamente significativa entre los niveles plasmáticos de rT₃ y la glucemia basal, ni con la media de la suma de los valores de glucemia observados tras la sobrecarga oral de glucosa.

En el grupo E, la tasa plasmática de rT₃ se encuentra elevada en relación con el grupo control ($\bar{x} = 35,05$; $E \bar{x} = 2,61$) con una significación estadística elevada ($p < 0,0001$).

GRUPO	nº	\bar{X}	$E\bar{x}$	Ds	Cv	SIGNF.
A	69	24,8	0,8	7,3	29,4	
B	10	114,5	8,0	67,2	58,6	
C	12	4,4	0,6	2,4	54,5	
D	8	23,4	3,2	9,3	39,6	p = N.S
E	26	35,0	2,6	13,3	37,9	p < 0,001
F	13	68,7	13,3	18,2	26,4	p < 0,001

TABLA IV.- Valores medios, parametros de dispersion y significacion estadistica de los niveles plasmaticos de rT_3 total en sujetos con mala tolerancia para la glucosa (D), diabeticos tipo I descompensados sin enfermedades intercurrentes (E) con enfermedades intercurrentes (F), frente a sujetos con enfermedad de Basedow (B), hipotiroidismo primario (C) y un grupo de control sanos (A).

No se evidencia correlación estadísticamente significativa con los niveles de T_3 plasmática total, ni con otros parámetros de la función tiroidea.

Así mismo, tampoco hemos observado correlación, con los niveles de glucosa plasmática ni con los años de evolución de la diabetes mellitus, en un grado valorable de significación estadística.

En el último grupo de diabéticos (GRUPO F) los niveles plasmáticos de rT_3 son muy superiores a los observados en el grupo control, con $\bar{x} = 68,75$ ng/dl y $E\bar{x} = 13,80$ (fig. 26) siendo la diferencia entre ambos valores estadísticamente significativa ($p < 0,0001$).

Como en los casos anteriores existe una correlación estadísticamente significativa entre los niveles de rT_3 y el cociente rT_3/T_4 . Existe igualmente, una correlación, en este caso negativa, entre la rT_3 plasmática y los niveles de T_3 plasmática total, pero sin alcanzar una significación estadística.

De forma similar existe correlación entre los niveles de rT_3 y la glucemia basal, sin significación estadística.

En relación con los años de evolución de la diabetes, se observa una correlación negativa con la rT_3 pero sin alcanzar significación estadística valorable.

IV.

COCIENTE T_3/T_4

En la tabla V se resumen los datos medios del cociente - T_3/T_4 en los diferentes grupos estudiados.

En el grupo de control normal, se observa una $\bar{x} = 0,018$ - con $E\bar{x} = 7^{-4}$.

En los sujetos con enfermedad de Basedow (GRUPO B) la media es de 0,02 con $E\bar{x} = 3^{-3}$, frente a una tasa media de $0,042 \pm 0,01$ ($\bar{x} \pm E\bar{x}$), en los hipotiroideos.

En los sujetos con intolerancia para la glucosa oral - (GRUPO D) la $\bar{x} = 0,015$ con $E\bar{x} = 1^{-2}$; no existiendo diferencia estadísticamente significativa con el grupo de control normal ($p = 0,2$)

En los diabéticos del grupo E, la $\bar{x} = 0,014$ con $E\bar{x} = 9^{-4}$ y en los del grupo F, la $\bar{x} = 0,010$ con $E\bar{x} = 1^{-3}$. Presentando ambos grupos una diferencia estadística, altamente significativa -- ($p < 0,001$) en relación con el grupo control (fig. 27).

En ninguno de los dos grupos de pacientes con diabetes clínica (GRUPOS E y F) existe correlación, a un nivel significativo estadísticamente, entre el cociente T_3/T_4 y los niveles de glucemia basal. En los sujetos con mala tolerancia para la glucosa tampoco existe correlación entre el cociente T_3/T_4 ni con la glucemia basal ni con la suma de las glucemias de la curva de tolerancia para la glucosa ($p > 0,05$).

GRUPO	nº	\bar{X}	$E\bar{x}$	Ds	Cv	SIGNF.
A	69	0,018	7^{-4}	0,006	33,3	
B	10	0,020	3^{-3}	0,009	47,5	
C	12	0,042	0,01	0,05	40,2	
D	8	0,015	1^{-2}	0,05	51	p = N.S
E	26	0,014	9^{-4}	0,005	35,7	p < 0,001
F	13	0,010	1^{-3}	0,007	70	p < 0,001

TABLA V.- Valores medios, parametros de dispersion y significacion estadistica de la relacion T_3/T_4 en sujetos con mala tolerancia para la glucosa (D), diabeticos tipo I descompensados sin enfermedades intercurrentes (E) y con enfermedades intercurrentes (F), frente a sujetos con enfermedad de Basedow (B), hipotiroidismo primario (C) y un grupo de control sanos (A).

V.

TBG PLASMÁTICA

Los niveles medios de TBG plasmática se resumen en la tabla VI.

En los sujetos del grupo control, la TBG plasmática media es de $19,87 \mu\text{g/ml}$ ($E\bar{x} = 0,80 \mu\text{g/ml}$).

Los restantes grupos estudiados, presentan niveles plasmáticos de TBG totalmente superponibles con los sujetos normales (fig. 28). Así, los pacientes de enfermedad de Basedow presentan una tasa media de $21,7 \mu\text{g/ml}$, mientras que en los hipotiroideos es de $23,8 \mu\text{g/ml}$.

Los sujetos con mala tolerancia para la glucosa presentan una $\bar{x} = 20,48$ con $E\bar{x} = 2,83$; siendo los niveles medios en los diabéticos (GRUPOS E y F) de $18,99 \pm 1,25$ y $18,57 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ ($\bar{x} \pm E\bar{x}$) respectivamente.

En ningún caso hemos observado correlación de los niveles de TBG ni con la edad, ni con los niveles de glucemia, ni con ningún otro parámetro, salvo lógicamente, dentro de cada grupo estudiado con el cociente T_4/TBG y con la $F T_4$ I.

GRUPO	nº	\bar{X}	$E\bar{x}$	Ds	Cv	SIGNF.
A	69	19,8	0,8	6,7	33,7	
B	10	21,7	1,1	3,6	16,5	
C	12	23,8	0,9	3,3	13,8	
D	8	20,4	2,8	8,0	39,7	p = N.S.
E	26	19,9	1,2	6,4	33,0	p = N.S.
F	13	18,5	0,6	2,4	12,9	p = N.S.

TABLA VI.- Valores medios, parametros de dispersion y significacion estadistica de los niveles plasmaticos de TBG, en sujetos con mala tolerancia para la glucosa (D), diabeticos tipo I descompensados sin enfermedades intercurrentes (E) y con enfermedades intercurrentes (F), frente a sujetos con enfermedad de Basedow (B), hipotiroidismo primario (C) y un grupo de control sanos (A).

VI.

COCIENTE T_4 /TBG

La tasa media del cociente T_4 /TBG en el grupo control - (GRUPO A) es de $3,97 \pm 0,14$ (Tabla VII) frente a $10,33 \pm 1,02$ y $0,41 \pm 0,06$ en los hipertiroides (GRUPO B) e hipotiroides (GRUPO C) respectivamente, con los que existe una diferencia estadística altamente significativa.

En los tres grupos de pacientes con alteración del metabolismo hidrocarbonado, los niveles medios son muy semejantes (Tabla VII), no existiendo entre ellos y el grupo de control diferencia estadísticamente significativa (fig. 29).

175

GRUPO	nº	\bar{X}	$E\bar{X}$	Ds	Cv	SIGNF.
A	69	3,9	0,14	1,2	30,2	
B	10	10,3	1,02	3,2	31,6	
C	12	0,4	0,06	0,2	51,2	
D	8	4,3	0,42	1,2	27,7	p - N.S
E	26	4,3	0,31	1,6	37,0	p - N.S
F	13	3,4	0,27	1,0	29,0	p - N.S

TABLA VII.- Valores medios, parametros de dispersion y significacion estadistica de la relacion T_4/TBG en sujetos con mala tolerancia para la glucosa (D), diabeticos tipo I descompensados sin enfermedades intercurrentes (E) y con enfermedades intercurrentes (F), frente a sujetos con enfermedad de Basedow (B), hipotiroidismo primario (C) y un grupo de control sanos (A),

VII.

CAPTACION "IN VITRO" DE T_3 (RT_3U)

En nuestro grupo de control (GRUPO A) la tasa de captación "in vitro" de T_3 presenta una media de $27,77 \pm 0,4$ ($\bar{x} \pm E\bar{x}$), diferente estadísticamente de la tasa de captación observada en los sujetos hipertiroides ($36,9 \pm 2,75$) y en los hipotiroideos ($16,35 \pm 5,5$). (Tabla VIII).

En los sujetos con mala tolerancia para la glucosa la $\bar{x} = 29,83$ con $E\bar{x} = 2,3$, sin diferencia estadísticamente significativa con el grupo control.

Tanto los diabéticos sin enfermedades intercurrentes - (GRUPO E), como aquellos con enfermedad intercurrente (GRUPO F) presentaban niveles de RT_3U , sin diferencia estadística con los del grupo de control.

GRUPO	nº	\bar{X}	$E\bar{x}$	Ds	Cv	SIGNF.
A	69	27,7	0,44	3,7	13,3	
B	10	36,9	2,75	8,7	23,5	
C	12	16,3	1,59	5,5	33,6	
D	8	29,8	0,81	2,3	7,7	p = N.S
E	26	29,7	0,51	2,6	8,7	p = N.S
F	13	31,7	1,25	4,5	14,1	p = N.S

TABLA VIII.- Valores medios, parametros de dispersión y significacion estadística de la captacion in vitro de T_3 en sujetos con mala tolerancia para la glucosa (D), diabeticos tipo I descompensados sin enfermedad intercurrente (E) y con enfermedad intercurrente(F) frente a sujetos con enfermedad de Basedow (B) hipotiroidismo primario (C) y un grupo de control sanos (A).

VIII.

INDICE DE TIROXINA LIBRE (FT₄I)

En los sujetos del grupo control (GRUPO A) hemos encontrado una tasa media de FT₄I de $2,30 \pm 0,08$ ($\bar{x} \pm Ex$) diferente estadísticamente con un alto grado de significación de los niveles de los sujetos hipertiroides (GRUPO B) $8,37 \pm 1,17$ y de los hipotiroides (GRUPO C) $0,27 \pm 0,07$. (Tabla IX)

Tanto los sujetos con tolerancia anormal para la glucosa (GRUPO D) ($\bar{x} = 2,46$, $Ex = 0,18$), como los diabéticos de ambos grupos estudiados (GRUPO E): $\bar{x} = 2,17$ y (GRUPO F): $\bar{x} = 2,06$, presentan valores similares, sin diferencia estadísticamente significativa con los del grupo control (fig. 31).

GRUPO	nº	\bar{X}	$E\bar{x}$	Ds	Cv	SIGNF.
A	69	2,3	0,08	0,68	29,5	
B	10	8,3	1,17	3,70	44,2	
C	12	0,2	0,07	0,10	37,0	
D	8	2,4	0,18	0,53	21,5	p = N.S
E	26	2,1	0,09	0,50	23,0	p = N.S
F	13	2,0	0,19	0,70	33,9	p = N.S

TABLA IX.- Valores medios, parametros de dispersion y significacion estadistica del indice de tiroxina libre (FT_4I) en sujetos con mala tolerancia para la glucosa (D), en diabeticos tipo I descompensados sin enfermedad intercurrente (E) y con enfermedad intercurrente (F), frente a sujetos con enfermedad de Basedow (B), hipotiroidismo primario (C) y un grupo de control sanos (A).

IX.

DETERMINACION DE PEPTIDO-C

En 8 pacientes del grupo E (diabéticos tipo I sin enfermedades complicativas) se determinaron los niveles plasmáticos de péptido C (tabla X) que presentaron una tasa media de $0,16 \pm 0,1$ ng/ml ($\bar{x} \pm DS$) significativamente diferente desde el punto de vista estadístico de los niveles medios de un grupo control de 20 sujetos sanos, en los que era de $0,79 \pm 0,29$ ng/ml ($\bar{x} \pm DS$) ($p < 0,001$).

No hemos encontrado correlación, estadísticamente significativa entre los niveles del péptido C y la tasa de T_3 o de rT_3 ni en los sujetos normales ni en los diabéticos, siendo en todos los casos $p > 0,05$.

	<u>n°</u>	<u>r T₃</u>	<u>r T₃</u>	<u>Pept.- C.</u>	<u>SIGNF.</u>
NORMALES	20	152,9 ± 25,2	24,3 ± 6,4	0,79 ± 0,29	p 0,001
DIABETICOS	8	92,2 ± 25,2	57,4 ± 23,3	0,16 ± 0,1	
p 0,05					
p 0,05					

TABLA X.- Niveles plasmáticos de Peptido-C y su correlación con los niveles de T₃ y rT₃ en un grupo de pacientes con diabetes mellitus tipo I descompensados y en un grupo de control normal.

X.

ESTUDIO EVOLUTIVO DE DIVERSOS PARAMETROS DE VALORACION
DE LA FUNCION TIROIDEA EN RELACION CON EL GRADO
DE COMPENSACION DE LA DIABETES

En el momento del ingreso en el hospital los 11 pacientes en los que hemos seguido la evolución de los parámetros de función tiroidea, en relación con la compensación de su diabetes, - presentaban niveles de glucemia elevados ($\bar{x} = 2,43$; $E\bar{x} = 0,15$ grs por mil), ninguno de ellos se encontraba en ese momento en acidosis metabólica.

1. NIVELES PLASMATICOS DE T_3

Al igual que en los diabéticos del grupo E anteriormente estudiados, los niveles plasmáticos de T_3 eran inferiores a los de los sujetos del grupo control normal, con una media de $\bar{x} = 101,9$ y $E\bar{x} = 9,6$ ng/dl. Lo mismo que en los pacientes diabéticos del grupo E, no existía correlación entre los niveles de T_3 plasmática y la tasa de glucemia (tabla XI).

Una vez conseguida la compensación de la diabetes, la tasa media de T_3 plasmática fue de 112,27 ng/dl ($E\bar{x} = 11,2$), lo que representa un incremento medio del 10,1% en relación con la tasa media al ingreso, de la que estadísticamente no existe diferencia - significativa ($p > 0,05$).

A la semana de conseguida y mantenida la compensación, la T_3 plasmática media era de 118,81 ng/dl ($\bar{E}x = 7,7$), que representa un incremento del 16,5 por ciento en relación con los niveles medios del ingreso, estadísticamente no significativo en relación con aquellos valores ($p > 0,05$).

Por último, a las dos semanas de mantenerse la compensación de la diabetes, la tasa plasmática media de T_3 total era de 153,9 ng/dl ($\bar{E}x = 12,4$), es decir, existía un incremento del 51 por ciento sobre los niveles existentes al ingreso, lo que representa una evidente diferencia estadísticamente significativa - ($p < 0,01$), (fig. 32), alcanzándose en ese momento niveles medios de T_3 totalmente iguales a los niveles medios del grupo de control normal.

2. NIVELES PLASMATICOS DE T_4 TOTAL

En el momento del ingreso, los niveles plasmáticos de T_4 total, se encontraban dentro de límites normales (4,5 a 13,5 $\mu\text{g/dl}$) con una tasa media de 11,67 $\mu\text{g/dl}$ ($\bar{E}x = 0,8$) que como en el grupo de estudio inicial (GRUPO E) no guardaba ninguna correlación con los niveles de glucemia.

En el momento de la compensación la tasa plasmática media de T_4 total era de $7,75 \pm 0,8 \mu\text{g/dl}$ ($\bar{x} \pm \bar{E}x$) la cual no presenta diferencia estadísticamente significativa en relación con los niveles medios del ingreso ($p > 0,05$) (Tabla XI).

A la semana de la compensación tampoco se observa diferencia estadísticamente significativa, entre la tasa plasmática media de T_4 total en ese momento ($8,11 \pm 0,6 \mu\text{g/dl}$) y la que presentaban esos mismos enfermos en el momento de su ingreso.

Por último, tampoco después de dos semanas de compensación

N°	INGRESO			COMPENSACION			1ª SEMANA			2ª SEMANA		
	GB	T ₃	T ₄	RT ₃	GB	T ₃	T ₄	RT ₃	GB	T ₃	T ₄	RT ₃
1	1.10	87	7,7	21,2	0,98	99	7,3	20,6	0,83	111	6,1	15
2	1,92	63	5,7	37,0	0,87	109	7,6	49,0	0,96	99	9,3	36
3	1,85	118	6,1	20,0	0,78	127	4,4	20,6	0,98	84	6,6	16,8
4	2,08	99	6,7	50,0	1,33	135	7,5	46,2	1,26	160	5,9	42
5	2,91	117	10,6	33,1	1,09	97	10,2	30,0	0,87	107	9,8	34,3
6	2,05	82	8,0	25,0	0,95	127	6,6	17,8	1,20	125	7,3	22,8
7	2,56	63	5,5	39,2	1,39	45	5,2	19,9	1,13	85	6,4	13,9
8	2,50	109	7,9	28,4	1,30	102	9,0	28,4	1,07	131	7,7	24,2
9	2,95	162	9,8	39,5	1,29	186	14,2	36,3	1,17	146	11,1	42,9
10	1,92	136	9,4	61,2	1,20	127	7,0	22,5	0,72	140	11,2	32,5
11	2,92	85	5,0	42,2	1,21	81	6,3	40,0	0,92	119	7,9	31,0
\bar{x}	2,43	101,9	11,6	36,0	1,09	112,2	7,7	30,1	1,01	118,8	8,1	28,3
DS	0,48	30,4	2,8	12,4	0,2	35,5	2,6	11,1	0,1	24,5	1,9	10,4
SS	0,15	9,6	0,8	3,9	0,06	11,2	0,8	3,5	0,03	7,7	0,6	3,2

TABLA XI.- Niveles plasmáticos de glucosa (GB), T₃, T₄ y RT₃ totales en diabéticos tipo I, a su ingreso descompensados, al conseguirse su compensación y a los 7 y 14 días de mantenerse ésta.

de la diabetes, se observa diferencia estadísticamente significativa de los niveles medios de T_4 total, que en ese momento eran de $7,94 \pm 0,4 \mu\text{g/dl}$, en relación con los del momento del ingreso (fig. 33).

3. NIVELES PLASMATICOS DE rT_3 TOTAL

La media del grupo de estudio en relación con los niveles plasmáticos de rT_3 total, era de $36,0 \pm \text{ng/dl}$ ($\bar{E}x = 3,9$), totalmente superponible con la tasa media del grupo E de diabéticos anteriormente descrito ($35,05 \pm 2,61 \text{ ng/dl}$) y que representa un incremento del 44,9 por ciento sobre la tasa media del grupo de control ($24,81 \pm 0,87 \text{ ng/dl}$).

Tras conseguirse la compensación, los niveles plasmáticos de rT_3 prácticamente no se modifican, existiendo una tasa media de $30,11 \text{ ng}$ ($\bar{E}x = 3,5$) que no tiene diferencia estadísticamente significativa en relación con los niveles en el momento del ingreso ($p > 0,05$).

A la semana de conseguida la compensación, la tasa media de rT_3 plasmática total disminuye a $28,30 \text{ ng/dl}$ ($\bar{E}x = 3,2$), es decir, un 21,5 por ciento menos de la tasa plasmática media al ingreso, lo cual, sin embargo, no tiene una diferencia estadística significativa con la media de aquel momento (p entre 0,01 y 0,02) (Tabla XI).

Sin embargo, a las dos semanas de compensación de la diabetes, la tasa plasmática media de rT_3 desciende hasta valores de $23,12 \text{ ng/dl}$, superponibles con los del grupo de control normal y estadísticamente diferente a los que presentaban dichos sujetos en el momento de su ingreso, con la diabetes descompensada (fig. 34).

4. COCIENTE T_3/T_4

Este cociente disminuido en los pacientes diabéticos descompensados (Tabla V) no se normaliza con la compensación de la diabetes, ($\bar{x} = 0,014$), siendo necesario al menos dos semanas de perfecto control de la diabetes mellitus para que se alcance una relación igual a la de los controles ($\bar{x} = 0,019$) (Tabla XII) - (fig. 35).

INGRESO	COMPENSACION	1 ^a SEMANA	2 ^a SEMANA
O,011	O,013	O,018	O,011
O,011	O,014	O,010	O,014
O,019	O,028	O,012	O,028
O,014	O,018	O,027	O,027
O,011	O,009	O,010	O,016
O,010	O,019	O,017	O,018
O,009	O,008	O,013	O,014
O,013	O,011	O,017	O,019
O,016	O,013	O,013	O,021
O,014	O,018	O,012	O,026
O,017	O,012	O,015	O,021
O,013	O,014	O,014	O,019

TABLA XII.- Relación T_3/T_4 en diabéticos tipo I, a su ingreso en el hospital descompensados, al conseguirse su compensación y a los 7 y 14 días de mantenerse ésta.

XI.

TSH BASAL Y RESPUESTA AL ESTIMULO CON TRH
EN LA DIABETES MELLITUS

En la tabla XIII se encuentran representados los niveles - basales de TSH plasmática y sus respuestas al estímulo con TRH en un grupo de nueve diabéticos tipo I, en el momento de su ingreso descompensados en el hospital y tras su compensación.

Basalmente la tasa plasmática media de TSH en los diabéticos descompensados ($50,2 \pm 10,4$ ng/dl) no difiere estadísticamente de la de los sujetos normales ($46,9 \pm 3$ ng/dl), no observándose modificación en la misma tras la compensación de la diabetes ($43,5 \pm 8,8$ ng/dl).

Comparando la respuesta de los niveles plasmáticos de TSH al estímulo con TRH en los pacientes diabéticos descompensados, en relación con la respuesta que presentan los sujetos del grupo de control, se observa como los diabéticos descompensados presentan a los 15 minutos del estímulo, una respuesta menor ($111,2 \pm 19,7$ ng/dl) estadísticamente significativamente ($p < 0,001$) que la de los sujetos normales ($231,5 \pm 20,9$ ng/dl), diferencia que se mantiene a los 30 minutos, si bien con una menor significación estadística ($p < 0,01$) al disminuir ligeramente la respuesta en este momento de los sujetos normales ($226 \pm 21,7$ ng/dl) y por el contrario incrementarse la de los sujetos diabéticos ($134,2 \pm 26,2$ ng/dl) (fig. 36).

El incremento máximo de la TSH al estímulo con TRH en los diabéticos descompensados se obtiene a los 30 minutos del estímulo.

DESCOMPENSADOS					COMPENSADOS					
Nº	B	Δ	15'	Δ	30'	B	Δ	15'	Δ	30'
1	39	53	92	222	261	40	109	149	97	137
2	49	46	95	59	108	32	97	129	110	142
3	32	25	57	-10	22	14	2	16	1	15
4	111	70	181	73	184	23	63	86	30	53
5	96	41	137	56	152	81	57	138	97	178
6	18	208	226	201	219	43	222	265	207	250
7	37	48	85	96	133	81	616	697	733	814
8	33	50	83	49	82	65	53	118	25	90
9	37	8	45	10	47	13	7	20	11	24
\bar{x}	50,2	61,0	111,2	84,0	134,2	41,5	136,2	179,7	145,6	189,2
DS	31,4	57,8	59,3	79,0	78,7	26,5	191,4	207,6	329,6	246,2
EX	10,4	19,2	19,7	26,3	26,2	8,8	63,8	69,2	76,5	82,0

NORMALES (n = 40)

\bar{x}	46,9	184,5	231,5	176,8	226,0
DS	19,0	119,3	130,9	124,7	136,7
EX	3,0	19,0	20,9	19,9	21,9

TABLA XIII.- Respuesta de los niveles plasmáticos de TSH al estímulo con TRH en diabéticos tipo I descompensados y tras su compensación.

lo, alcanzando una tasa media de $84 \pm 26,3$ ng/dl en relación con la tasa basal, mientras que en los normales dicho incremento se consigue más precozmente a los 15 minutos después del estímulo, alcanzando una tasa media $184,5 \pm 19$ ng/dl, muy diferente estadísticamente ($p < 0,001$) (fig. 37).

Comparando la respuesta de la TSH plasmática al estímulo con TRH, que presentan los diabéticos descompensados, con la observada tras su compensación, se comprueba como el incremento a los 15 minutos es mayor al compensarse la diabetes ($136,2 \pm 63,8$ ng/dl) alcanzándose en ese momento una tasa media de $179,7 \pm 69,2$ ng/dl que, sin embargo, no llega a ser diferente estadísticamente ($p > 0,05$) de la que presentaban a ese mismo tiempo durante la descompensación (fig. 38).

Se mantiene la respuesta máxima tardíamente, a los 30 minutos, en relación con la observada en los sujetos normales, alcanzando una tasa media de $189,2 \pm 82$ ng/dl, que si bien es superior a la del momento de la descompensación, no alcanza una significación estadística.

En ningún momento tras la compensación, la respuesta de la TSH al estímulo con TRH llega a recuperar niveles medios equiparables, a un nivel estadísticamente significativo, con los que presentan los sujetos normales (fig. 39).

191

CAPITULO QUINTO

DISCUSION

La repercusión de las alteraciones de la función tiroidea sobre el metabolismo hidrocarbonado se ha investigado ampliamente.

Experimentalmente, el hipertiroidismo aumenta el índice de la mayoría de los procesos metabólicos, incluyendo la absorción, utilización y producción de glucosa, así como la degradación de la insulina (DOLE y cols., 1956).

La mala tolerancia a la glucosa desarrollada como consecuencia del hipertiroidismo es, en general, leve, y no requiere tratamiento, incluso en casos graves de hipertiroidismo. El grado de intolerancia a la glucosa, generalmente no guarda relación con la intensidad del hipertiroidismo (KREINES, 1965).

En los pacientes con hipertiroidismo no tratado se ha señalado una frecuencia de tolerancia anormal a la glucosa hasta en un 57 por ciento (DOAR, 1969). Después de establecida la función tiroidea, la tolerancia a la glucosa se mantiene normal en la mitad de estos pacientes (KREINES, 1965) desconociéndose el tiempo necesario para que se lleve a cabo la normalización de la tolerancia a la glucosa, una vez conseguido el eutiroidismo.

Aproximadamente entre el 5 y el 14 por ciento de los pacientes hipotiroideos presentan también una tolerancia anormal para la glucosa (BARON y cols., 1955; BLOOMER, 1959). Los efectos metabólicos del hipotiroidismo sobre el metabolismo hidrocarbonado son esencialmente opuestos a los descritos anteriormente en el hipertiroidismo. Así, se encuentra disminuida la utilización de la glucosa y el índice catabólico de la insulina. En algunos casos se ha observado una respuesta insulínica exagerada, después de la sobrecarga de glucosa (ANDREANI, 1970), que sugeriría la existen-

cía en estos pacientes de cierto grado de resistencia a la insulina endógena.

Durante años se ha considerado que la asociación de diabetes mellitus e hipotiroidismo primario, era poco frecuente. Así, entre los diabéticos vistos en la clínica Joslin hasta 1957, solamente 15 presentaban simultáneamente un hipotiroidismo (JOSLIN y cols., 1969). RUPP y cols., (1965) en una revisión de la literatura encuentran descritos 33 casos, añadiendo 2 más, observados por ellos. Ese mismo año BARON publica otros cuatro casos. HECHT y GERSHBERG, (1968), entre 530 diabéticos, describen nueve hipotiroides. Por último, GANZ y KOZAK, (1974) en una revisión de los diabéticos estudiados en la clínica Joslin, entre 1957 y 1972, señalan que entre 60.073 diabéticos observaron 114 casos de hipotiroidismo primario, lo que representa una incidencia del 0,19%.

Más recientemente (NABARRO y cols., 1979) utilizando datos del estudio WHICKHAM (TUNBRIDGE y cols., 1977) han señalado que mientras en la población general la incidencia de hipotiroidismo es del 0,8%, en los diabéticos dicha hipofunción tiroidea alcanza una frecuencia del 2,4%, o hasta un 4% según FEELY e ISLES, (1979).

Todos estos datos, demuestran que la asociación de diabetes mellitus con hipotiroidismo primario es más frecuente de lo que en un principio se pensaba, y que las dos enfermedades coexisten con mayor frecuencia que lo que sus frecuencias individuales podrían indicar.

La frecuencia del desarrollo de hipertiroidismo en pacientes previamente diagnosticados de diabetes mellitus según KOZAK, (1971), es de 1,1%. Según COOPAN y KOZAK, (1980) al recoger la experiencia de hipertiroidismo en pacientes diabéticos, de la clínica Joslin, entre 1965 y 1973, encuentran 70 casos. NABARRO y cols., (1979), señalan que mientras la frecuencia de hipertiroidis

mo en una población general es del 1,6%, en los pacientes de diabetes mellitus alcanza una frecuencia del 3%.

Recientemente, GRAY y cols., (1981), han llevado a cabo un estudio en pacientes diabéticos en los que coexistía una enfermedad de Basedow (n = 117) o hipotiroidismo primario (n = 98), comprobando como estos pacientes diabéticos presentaban diversos rasgos clínicos que los diferenciaban de la población diabética general. Así, mientras en la población diabética en general la relación mujer-hombre es de 1,3:1, en los diabéticos en que se asocia una afección tiroidea esta mayor frecuencia de la mujer, todavía se acentúa más (6,4:1); la proporción entre diabéticos tipo I y tipo II, que para ellos es de 1:2, en el caso de los pacientes con alteración simultánea de la función tiroidea alcanza una proporción de 1,4:1. La relación entre el sexo y la edad de diagnóstico del hiper o hipotiroidismo es similar entre los pacientes diabéticos y la población no diabética señalada, tanto en este caso, como en otros estudios (SUGRUE y cols., 1980; TUNBRIDGE y cols. 1977).

Evidencias, tanto histológicas, inmunológicas, familiares como de tipaje HLA, indican que la diabetes tipo I y las enfermedades tiroideas de origen autoinmune, son causadas a través de un mecanismo etiopatogénico similar.

Si bien como acabamos de señalar, la existencia de conexiones funcionales entre el tiroides y el páncreas se han descrito tanto clínica como experimentalmente, sin embargo, la atención ha recaído fundamentalmente sobre el estudio de la respuesta del páncreas a la hiper o hipoproducción de hormonas tiroideas; por el contrario, la respuesta de la glándula tiroides ante el déficit hormonal pancreático no ha sido tan ampliamente estudiada.

La primera observación al respecto fue hecha por FELTS y cols., (1959), quienes inician estos estudios en un grupo de vein-

ticinco pacientes diabéticos, comprobando que en los diabéticos con función renal normal, el aclaramiento tiroideo y renal de I^{131} se encontraba dentro de los límites normales, mientras que aquellos que presentaban glomeruloesclerosis tenían un aclaramiento tiroideo normal, con captación de I^{131} por el tiroides aumentada y disminución del aclaramiento renal.

Unos años más tarde, en 1962, ROSE señaló que los diabéticos que presentaban un severo déficit insulínico presentaban una disminución significativa de los valores del P.B.I., que se normalizaban tras la administración de insulina.

En 1973, INADA y cols., confirman como efectivamente los pacientes diabéticos presentaban unos niveles de P.B.I. más bajos que los sujetos normales, observando además como dicho descenso - era más intenso en los diabéticos tratados con sulfonilureas, en los que demostraron que existía una disminución de la capacidad de fijación de la TBG, mientras que esta era normal en los pacientes tratados con insulina.

En 1978, POLIAK y ZVYAGINTSEV, comprobaron experimentalmente, como la pancreatectomía parcial o total, en el perro, da lugar a una serie de modificaciones estructurales y funcionales - del tiroides que están directamente relacionadas con el tipo de intervención realizada en el páncreas.

Desde estos estudios iniciales hasta la actualidad, múltiples autores han valorado la función tiroidea en pacientes diabéticos, encontrando resultados no siempre concordantes, que en parte han ido siendo aclarados en años recientes, a medida que las técnicas de determinación hormonal han sido más sensibles y específicas.

I.

T₄ PLASMÁTICA Y DIABETES MELLITUS

Todos los pacientes con diabetes mellitus tipo I descompensados que hemos estudiado presentaban niveles normales de T₄ total en plasma, no existiendo diferencia significativa con un grupo de control (fig. 25).

La normalidad de los niveles plasmáticos de T₄ ha sido comprobada por diversos autores (LOOS y cols., 1979; DUNTAS y cols., 1980; MUHLHAUSER y cols., 1980; PITTMAN y cols., 1979), si bien existen trabajos en los que se han señalado un descenso de los niveles plasmáticos de T₄ total (SAUNDERS y cols., 1978; SONKSEN y cols., 1977; NAEIJE y cols., 1978; KAPTEIN y cols., 1981).

Se ha señalado que la tasa de producción de T₄ en los diabéticos se mantiene normal, tanto antes como después del tratamiento con insulina (NAEIJE y cols., 1978; SAUNDERS y cols., 1978; - PITTMAN y cols., 1980). Igualmente se mantiene normal la tasa de aclaramiento metabólico, tanto en los diabéticos tipo I como en la diabetes tipo II. (PITTMAN y cols., 1980).

Los niveles de T₄ libre, medidos mediante la determinación del índice de tiroxina libre, es normal en los diabéticos descompensados estudiados en este trabajo. Diversos trabajos (HAMADA y cols., 1970; BERMUDEZ y cols., 1975; HOWORTH y cols., 1972) han señalado que el índice de tiroxina libre es normal en las enfermedades no tiroideas. Sin embargo, por otro lado, se ha descrito que la mayoría de los pacientes con enfermedades graves no tiroideas, presentan una concentración de T₄ libre aumentada (BERMUDEZ y cols.

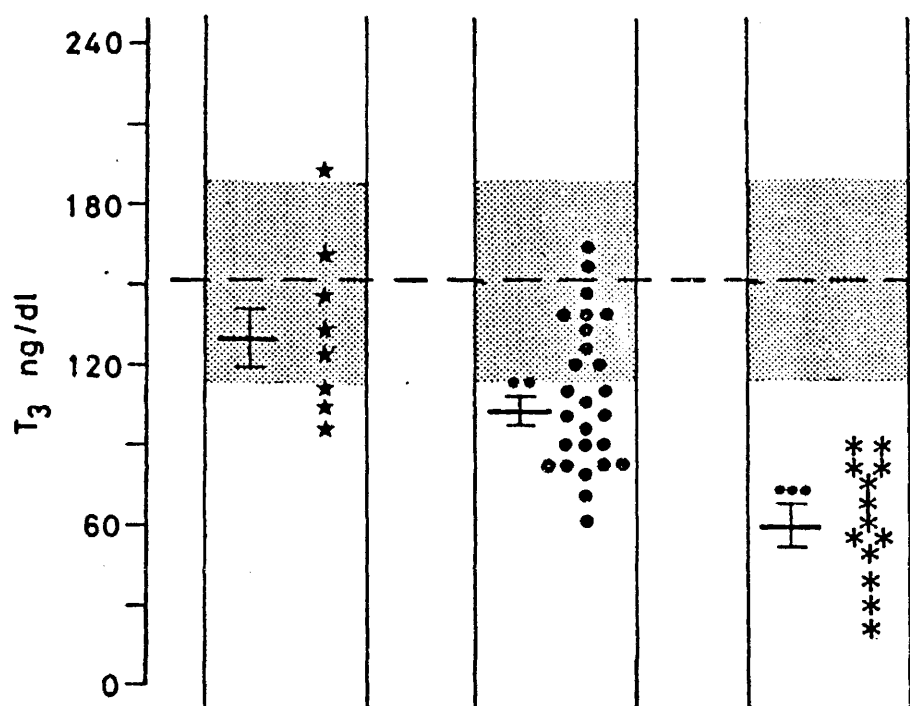


Fig. 24.- Representación grafica de los niveles plasmáticos de T₃ total en sujetos con mala tolerancia para la glucosa (★) y diabeticos tipo I descompensados, sin enfermedad intercurrente (●) y con enfermedad intercurrente (*).

1975; CHOPRA y cols., 1975; OPPENHEIMER y cols., 1963; HARVEY, 1971; WOEBER y MADDUX, 1981).

Esta diferencia entre el índice de tiroxina libre y la concentración absoluta de T_4 se ha señalado en diversos estudios - (HOWORTH y WARD, 1972; CHOPRA y cols., 1979). Cambios en la captación de T_3 por resina y la fracción dializable de T_4 correlacionan bien en diversas circunstancias diferentes a enfermedades sistémicas; en las enfermedades no tiroideas, sin embargo, la fracción dializable de la T_4 está más elevada que calculada a través de la captación de T_3 . Las razones de esta discrepancia no están claras, habiéndose atribuido a una reducción de la concentración de TBPA en las enfermedades no tiroideas (BERNSTEIN y cols., 1966).

La relación T_4 /TBG considerada por BURR y cols., (1977) como un índice más seguro de valoración de T_4 libre, que el índice de tiroxina libre (FT_4I), existiendo una buena correlación con la concentración de T_4 libre, se encuentra en los sujetos con diabetes mellitus por nosotros estudiados, dentro de límites normales, sin diferencia significativa con el valor medio encontrado en el grupo control (fig. 29).

T_4
 $\mu\text{g/dl}$

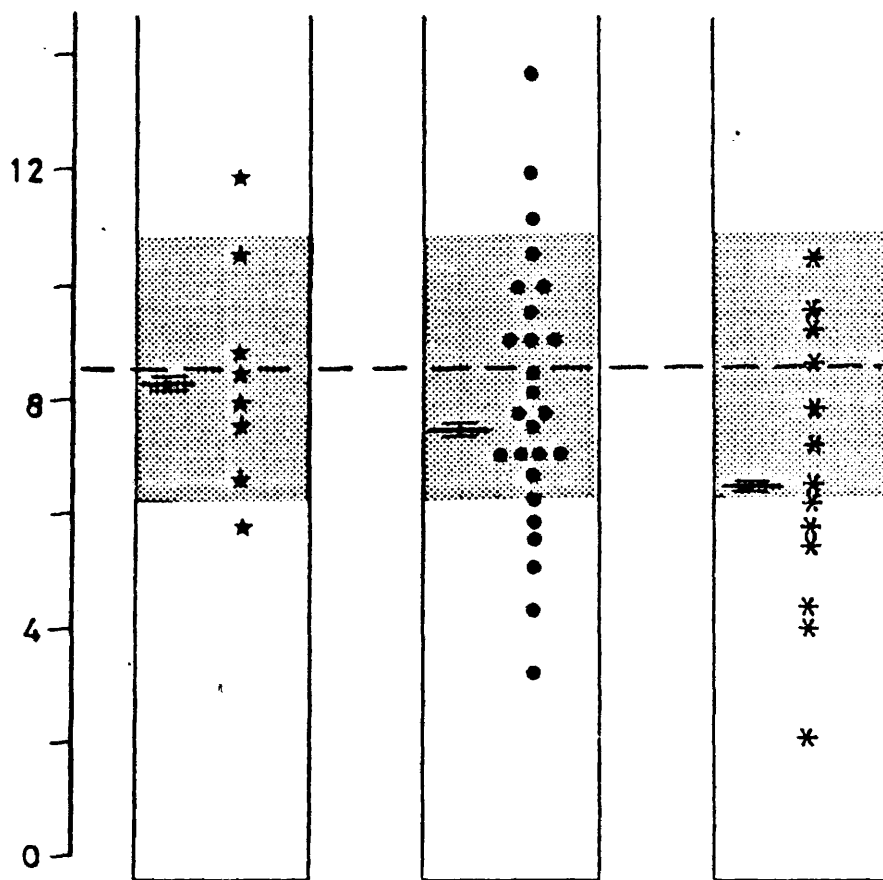


Fig. 25 .- Representación grafica de los niveles plasmáticos de T_4 total en sujetos con mala tolerancia para la glucosa (★) y diabeticos tipo I descompensados, sin enfermedad intercurrente (●) y con enfermedad intercurrente, (*).

II.

I3 PLASMÁTICA Y DIABETES MELLITUS

SONKSEN, en 1977, en trece diabéticos insulín dependientes, estudiados antes y después del tratamiento insulínico, comprobó - que los niveles de T_3 total en plasma eran significativamente más bajos en los diabéticos que en los sujetos normales y como después del tratamiento la T_3 plasmática se elevaba, si bien en dicho trabajo no señala cuanto tiempo después del tratamiento se elevaba la T_3 y si se llegaban a alcanzar niveles semejantes a los de los sujetos normales. En ese mismo trabajo señaló la existencia de una relación directa entre los niveles de glucosa sanguínea y los de T_3 plasmática, señalando que los cambios observados en las - hormonas tiroideas en los diabéticos no tratados eran semejantes a los encontrados con anterioridad por diversos autores en enfermedades no tiroideas.

Con posterioridad, este descenso de los niveles plasmáticos de T_3 en los pacientes diabéticos no tratados ha sido confirmado por varios autores (SAUNDERS y cols., 1978; DANIEL y cols., 1978; NAEIJE y cols., 1979).

En nuestro estudio, de acuerdo con aquellos trabajos, hemos confirmado como los pacientes diabéticos tipo I descompensados - presentan unos niveles de T_3 disminuidos, con una alta significación estadística, en relación con los sujetos normales, siendo la tasa media en los sujetos diabéticos un 33 por ciento más baja - que la del grupo control (fig. 24).

Además hemos podido comprobar como en los sujetos en que existía una mala tolerancia para la glucosa, demostrada mediante

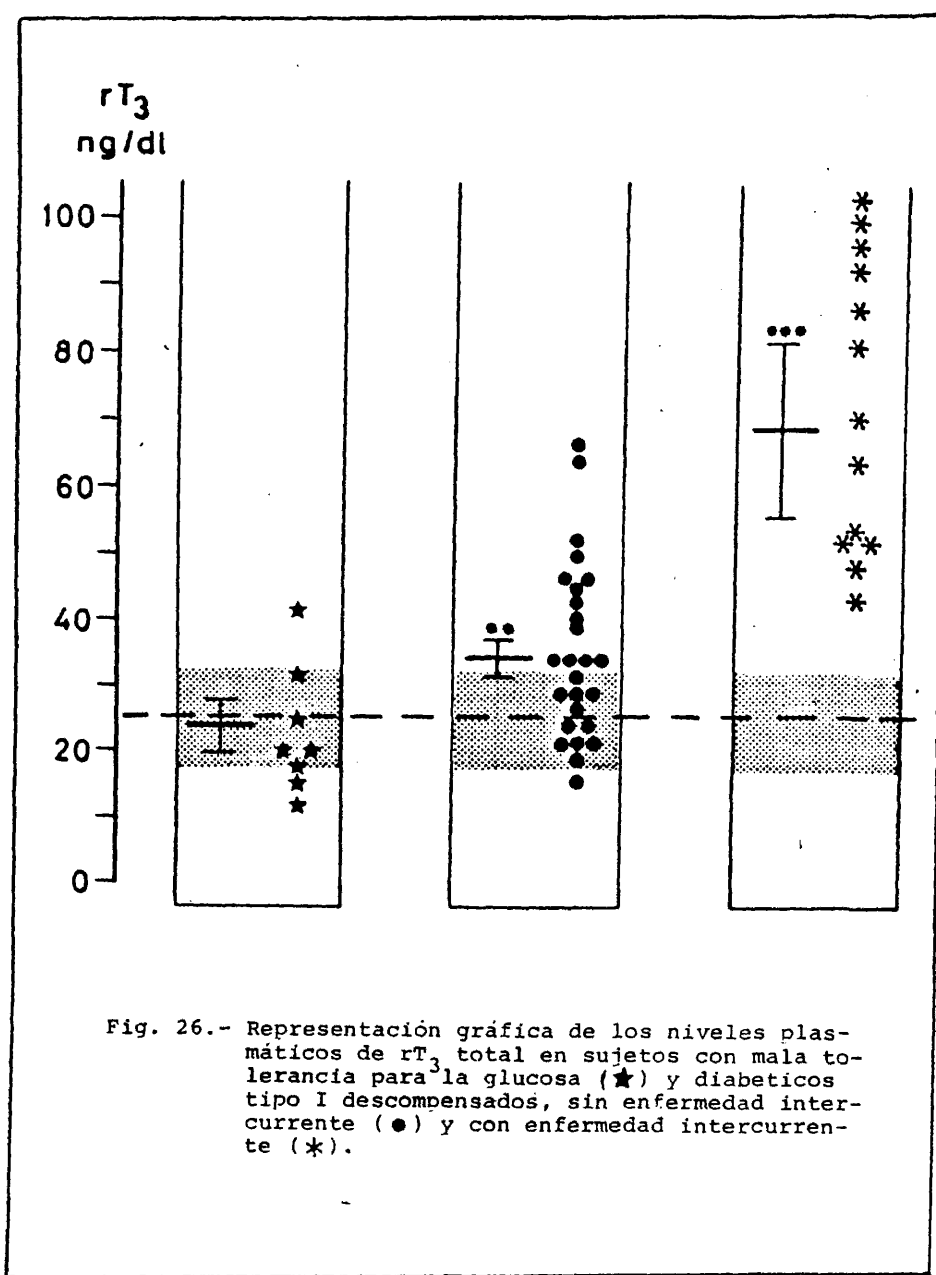
una respuesta patológica a la sobrecarga oral de glucosa, pero sin síntomas diabéticos, la tasa de T_3 plasmática no era estadísticamente significativa su diferencia con la de los controles normales, hecho este que no habíamos encontrado anteriormente descrito en la literatura. Este hecho viene a demostrar que posiblemente la alteración del metabolismo de las hormonas tiroideas que existe en los diabéticos refleja la severidad, bien del déficit insulínico o de la alteración del metabolismo hidrocarbonado.

También hemos podido comprobar, como si a la diabetes mellitus descompensada se suma otro factor capaz por si solo de alterar el metabolismo hormonal tiroideo, como son enfermedades febriles, enfermedades crónicas, etc, dicho descenso de los niveles de T_3 plasmática señalado en los diabéticos, se hace todavía más intenso, alcanzando en este caso la tasa media unos niveles de hasta un 61 por ciento más baja que la de los sujetos normales (fig. 24).

Este último hecho sugiere que la coexistencia de diversos procesos capaces de alterar el metabolismo de las hormonas tiroideas, concretamente la transformación periférica de la T_4 en T_3 , ejercen un efecto aditivo o acumulativo sobre el trastorno básico responsable de dicha inhibición. Concretamente y a la vista de estos resultados, cabe suponer que la actividad de la 5'-desyodasa puede cuantitativamente verse disminuida de una forma progresiva por la coexistencia de dos procesos capaces de alterar directamente su actividad.

Como acabamos de apuntar, esta disminución de los niveles plasmáticos de T_3 total, parecen estar relacionados con una disminución de la desyodización de T_4 en T_3 en los tejidos periféricos de los diabéticos, como consecuencia de una disminución de la actividad de la 5'-desyodasa.

Estudios llevados a cabo por PITTMAN y cols., (1979), con



T_3 y T_4 marcados isotópicamente, en pacientes diabéticos, han demostrado que la tasa de aclaramiento metabólico, tanto de la T_4 como de la T_3 se encuentra normal en los pacientes diabéticos, pero la tasa de T_3 disponible se encuentra disminuida en los pacientes diabéticos, tanto con diabetes mellitus tipo I como en la diabetes mellitus tipo II, en comparación con la tasa que presentan los sujetos normales.

En estos mismos trabajos, PITTMAN y cols., (1979) han comprobado que, considerando la tasa de desyodización de la T_4 como la resultante de la suma de la desyodización de T_4 en T_3 más la de T_4 en rT_3 , esta tasa en los sujetos normales representaría un 77%, mientras que en los pacientes con diabetes mellitus estaría disminuida, representando solamente un 44-46%.

El grupo de PITTMAN, (1979) evalúa la relación T_3/T_4 sérica, considerando que puede ser tomada como un parámetro de la producción de T_3 a partir de la T_4 . Estudiando esta relación en un grupo de cincuenta diabéticos y treinta y tres controles normales, encuentran una relación T_3/T_4 media disminuida en los pacientes diabéticos.

En este trabajo comprobamos como si bien los sujetos con mala tolerancia para la glucosa oral presentan una relación T_3/T_4 - sin diferencia estadísticamente significativa con la de los sujetos del grupo control; los pacientes diabéticos tanto sin enfermedad intercurrente asociada, como aquellos otros en los que existía una enfermedad asociada, la tasa media de dicho cociente era menor estadísticamente, a un elevado nivel de significación, de la que presentaban los controles normales (fig. 27).

Estos resultados sugieren que la producción de T_3 en los tejidos periféricos, por monodeiodización de la T_4 , en los pacientes diabéticos, se encuentra disminuida, lo cual explica al menos,

en parte, los niveles de T_3 total plasmáticos disminuidos que presentan estos pacientes.

En los mismos diabéticos estudiados por PITTMAN y cols., encuentran una correlación inversa entre los niveles de T_3 y el cociente T_3/T_4 con la tasa de glucemia en ayunas.

En nuestro trabajo no hemos encontrado dicha correlación a un nivel significativo estadísticamente. SAUNDERS y cols., (1978) han señalado que la tasa de T_3 estaría directamente relacionada con la tasa de aclaramiento metabólico y de utilización de la glucosa, y negativamente correlacionada con la concentración de cuerpos cetónicos.

En nuestros pacientes diabéticos, una vez conseguida la compensación con el tratamiento insulínico, si bien los niveles de T_3 plasmática son superiores a los que presentaban durante su descompensación metabólica, no alcanzaban niveles medios semejantes a los de los controles normales.

Unicamente después de dos semanas de mantenimiento del estado de compensación se observa en ellos niveles medios de T_3 — equivalentes a los de los sujetos normales (fig. 32).

Estos resultados concuerdan con la mayoría de los realizados al respecto, en los que se señala como tras la compensación de la diabetes se normaliza la tasa de T_3 (SAUNDERS y cols., 1978); SONKSEN y cols., 1977; NAEIJE y cols., 1978). Otros, por el contrario, consideran que el tratamiento convencional de la diabetes mellitus no normaliza el metabolismo de las hormonas tiroideas (MUHLHAUSER y cols., 1980).

Estas posibles discrepancias derivan fundamentalmente del momento evolutivo en que se llevan a cabo dichas observaciones.

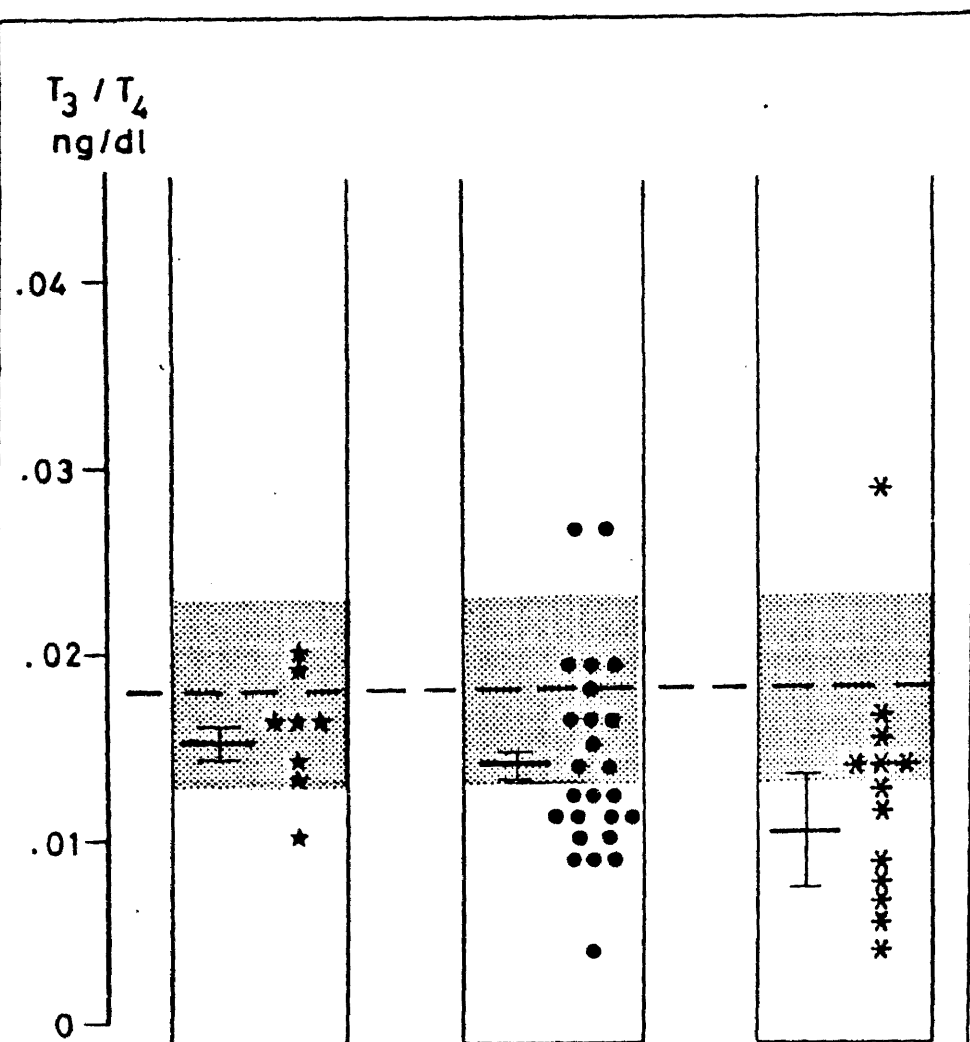


Fig.27.- Representación gráfica del cociente T_3/T_4 en sujetos con mala tolerancia para la glucosa (★) y diabeticos tipo I descompensados, sin enfermedad intercurrente (●) y con enfermedad intercurrente (*).

NAEIJJE y cols., (1978) señalan que se requieren varios días -sin precisar cuantos- de buen control metabólico para que los niveles plasmáticos de las hormonas tiroideas se normalicen. DANIEL y cols., (1978) señalan que en un grupo de diabéticos tipo I, los niveles de T_3 inicialmente bajos se normalizaron al 5º día de tratamiento insulínico. PITTMAN y cols., (1981), de acuerdo con nuestras observaciones, señalan que tras la instauración del tratamiento insulínico, las hormonas tiroideas retornan a niveles normales, en los pacientes diabéticos, pero a un ritmo lento de tal forma que son necesarios entre 5 y 14 días de riguroso control, con dieta e insulina, para aliviar el síndrome de T_3 disminuida.

En favor de estas observaciones está el hecho de que en diabéticos con cetoacidosis, tratados con perfusión continua de insulina o mediante el páncreas artificial, a pesar de conseguirse una rápida normalización de la tasa de glucosa, los niveles de T_3 permanecen disminuidos (MAIER y cols., 1979; DUNTAS y cols., 1980). En este mismo sentido MIROUZE y cols., (1978), estudiando los niveles de hormonas tiroideas en un grupo de diez diabéticos con cetoacidosis, antes, durante y después de la normalización rápida de la glucemia mediante páncreas artificial, encuentran una relación lineal entre el aumento de la T_3 y la caída de la glucemia, no observándolo, sin embargo, entre la rT_3 y la glucemia, pero en cualquier caso no encuentran evidencia de que la rápida normalización de la glucemia modifique rápidamente los niveles de T_3 plasmática. Resultados semejantes han obtenido, también, LOOS y cols. (1979).

Esta tardanza en la normalización del metabolismo de las hormonas tiroideas tras el tratamiento insulínico en los diabéticos, contrasta con el hecho observado de que tras la supresión del tratamiento insulínico se produce un rápido descenso de la T_3 , de tal forma que éste pueda hacerse ya patente desde el primer día de supresión de la insulina (SCHMITZ y cols., 1979).

En favor de que tras el aporte insulínico adecuado, la recuperación de los niveles de T_3 es lenta, como consecuencia de una también lenta recuperación de la tasa de conversión de T_4 en T_3 a nivel de los tejidos periféricos, está el hecho de que la relación T_3/T_4 permanece baja en relación con las normales, aun cuando los niveles de T_3 ya se han normalizado (PITTMAN y cols., 1979) y como hemos observado nosotros, dicha relación no llega a alcanzar niveles semejantes a los del sujeto normal hasta dos semanas después de un buen control metabólico de la diabetes mellitus.

Experimentalmente MOSNY y cols., (1981), mediante estudios "in vitro" con hígado perfundido de ratas con diabetes mellitus inducida con estreptozotocin, han comprobado como la velocidad de conversión de la T_4 en T_3 se encuentran significativamente disminuida en relación con un grupo de hígados de rata control, observando como dicha alteración puede prevenirse mediante la administración de insulina lo cual indicaría que dichos cambios son consecuencia del propio déficit insulínico.

III.

 rT_3 PLASMÁTICA Y DIABETES MELLITUS

Diversos autores (SONKEN y cols., 1977; NAEIJE y cols., 1978; SAUNDERS y cols., 1978; MAIER y cols., 1979; PITTMAN y cols. 1979 y DUNTAS y cols., 1980) han comprobado como los pacientes con diabetes mellitus, pobremente controlados, en contraposición al descenso de los niveles plasmáticos de T_3 que presentan, existe un incremento de la concentración sérica de rT_3 . Por el contrario, SCHMITZ y cols., 1979, si bien en los diabéticos pobremente controlados han confirmado la existencia de una disminución de los niveles plasmáticos de T_3 , no encuentran elevación de la tasa de rT_3 . MUHLHAUSER y cols., (1980) únicamente han descrito elevación de rT_3 en los pacientes con diabetes tipo II.

Los pacientes diabéticos descompensados estudiados por nosotros, muestran una tasa plasmática de rT_3 significativamente incrementada en relación con los niveles plasmáticos de los sujetos normales; incremento que alcanza hasta un 44,9 por ciento sobre la tasa media del grupo control (fig. 26).

Estudios con T_4 , T_3 y rT_3 marcadas isotópicamente, llevados a cabo en diabéticos por PITTMAN y cols., (1979), indican que en los diabéticos insulino-dependientes descompensados, pero no en los diabéticos tipo II, la tasa disponible de rT_3 está ligeramente incrementada en relación con la de los sujetos normales de control, sin embargo, estos pacientes presentan una tasa de conversión de T_4 en rT_3 disminuida en relación con los sujetos normales. Es decir, que en los diabéticos insulino-dependientes tanto la -

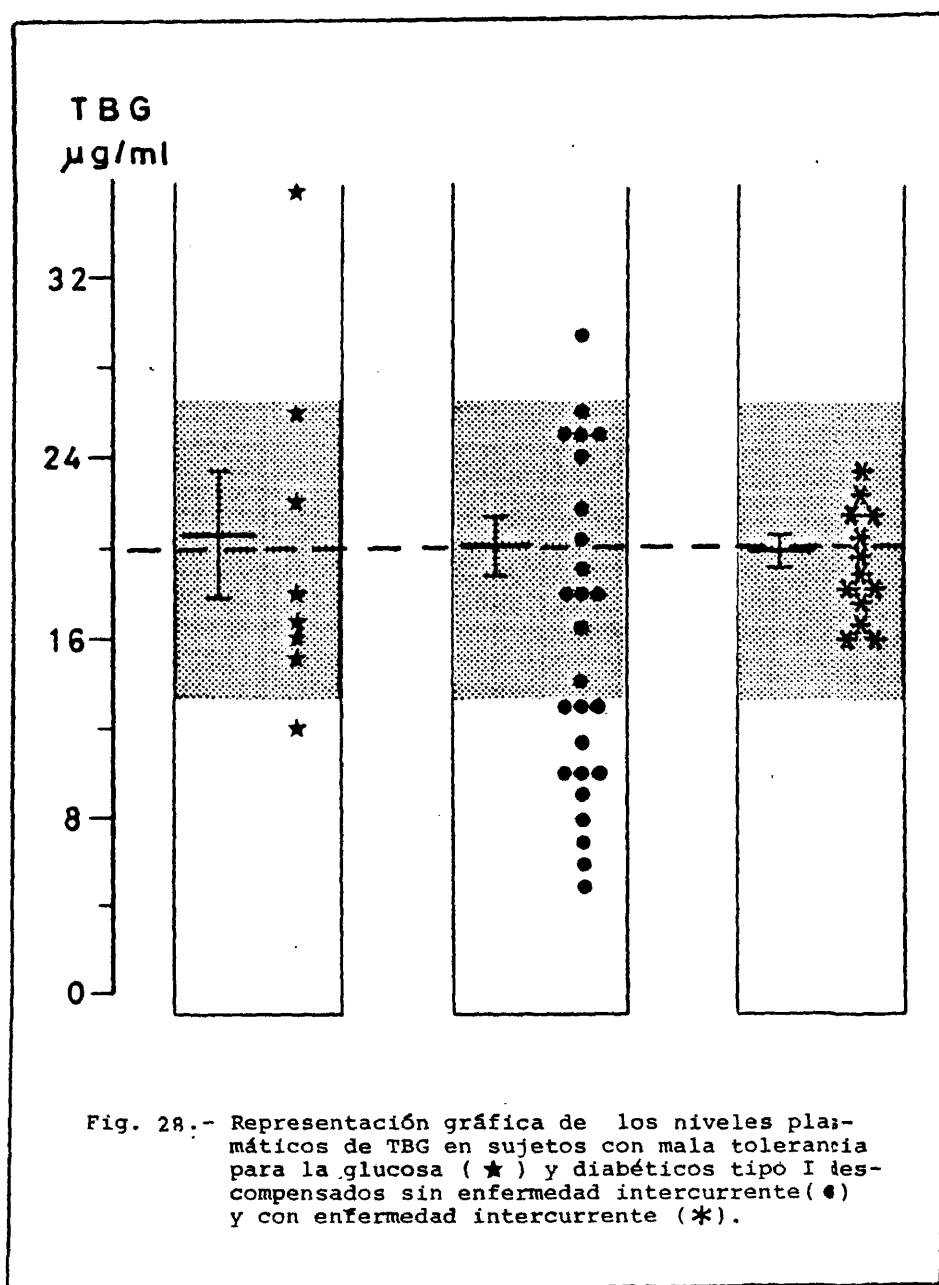
transformación de la T_4 a T_3 como a rT_3 se encuentra disminuida en los tejidos periféricos.

Este efecto inhibitorio de la diabetes sobre la desyodación periférica de la T_4 también se ha demostrado "in vitro" en homogeneizados de hígado de animales con diabetes inducidas experimentalmente, (BALSAM y cols., 1978), habiéndose comprobado como en esas preparaciones existe una disminución de la capacidad de conversión de T_4 en T_3 o en rT_3 y como al mismo tiempo existe una menor capacidad para la conversión de la T_3 y la rT_3 , en diiodotironinas y monoiidotironinas.

Es posible que la diabetes mellitus inhiba la actividad de las desyodasas directamente, sin embargo, hasta la actualidad no existen datos concluyentes del mecanismo exacto a través del cual se llevaría a cabo dicha inhibición.

Dada esa inhibición que se llevaría a cabo sobre la 5-desyodasa, para que la transformación de la T_4 en rT_3 estuviese disminuida y al mismo tiempo exista una elevación de la tasa plasmática de rT_3 no cabe más explicación que una disminución del aclaramiento metabólico de la rT_3 . PITTMAN y cols., 1979, han observado como efectivamente el aclaramiento metabólico medio en un grupo de diabéticos insulino-dependientes era de $74,7 \pm 39,4$ litros/día, mientras que en los sujetos control alcanza $98,8 \pm 14,3$ litros/día.

En contraste con lo que ocurre en otras situaciones de síndrome de T_3 baja, por ejemplo, en el ayuno o en la cirrosis hepática; en los que únicamente se encontraría inhibida la 5'-desyodasa, en los pacientes diabéticos insulino-dependientes la inhibición de la desyodación afecta tanto a la 5 como a la 5' desyodasa, con lo cual la diferencia de la diabetes mellitus con otros síndromes de T_3 baja no solamente sería cuantitativa sino también cualitativa.



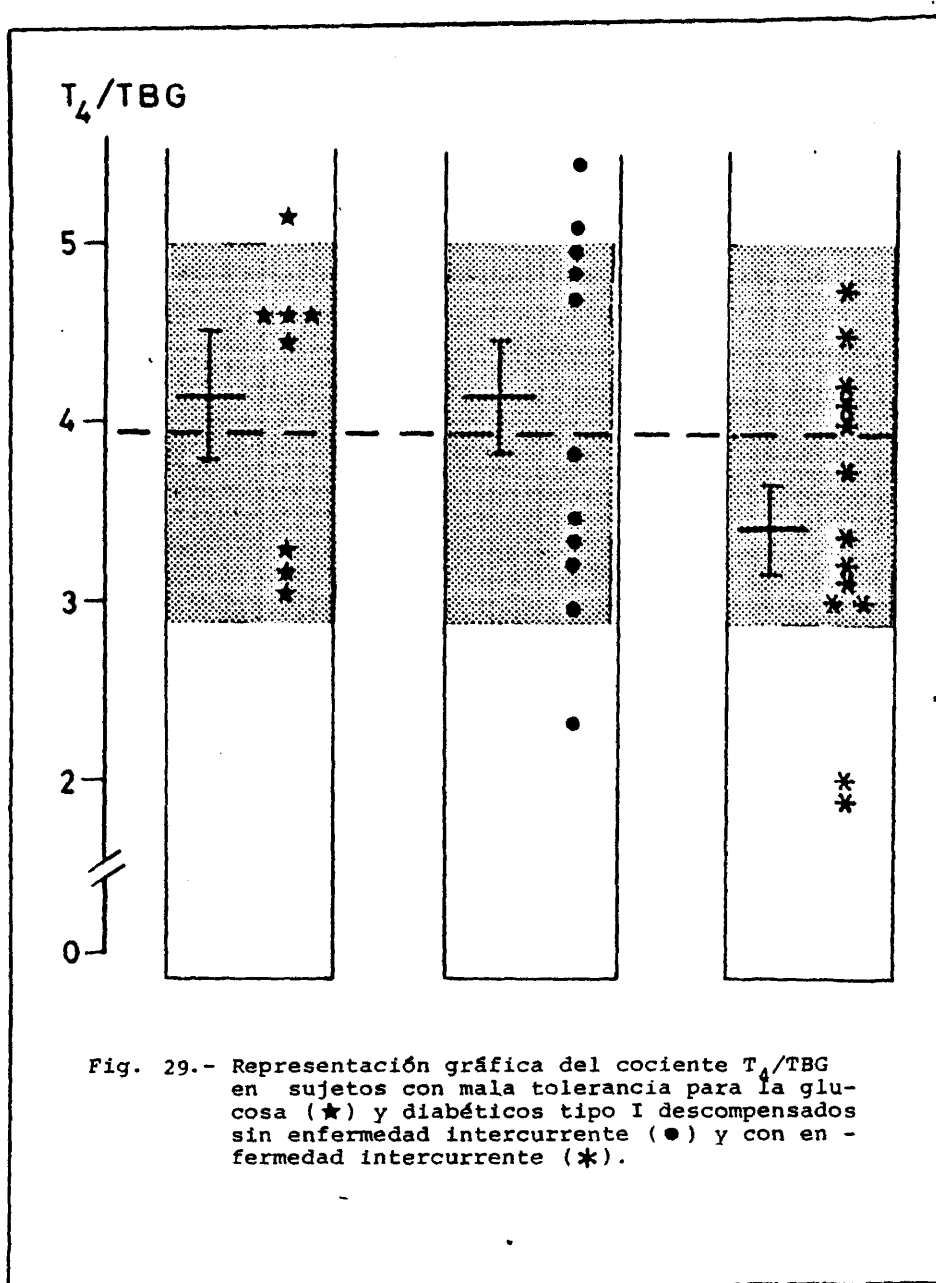
Al igual que vimos que ocurría con la T_3 , tampoco hemos observado que se modifiquen, los niveles de rT_3 , en relación con los sujetos normales de control, en los pacientes con mala tolerancia para la glucosa oral (fig. 26).

Estas observaciones creemos que apoyarían la hipótesis de que es el déficit de insulina por sí mismo, o a través de un proceso no conocido, el responsable directo de las modificaciones desarrolladas en el metabolismo periférico de las hormonas tiroideas en los pacientes diabéticos.

En favor de esa misma hipótesis está el hecho de que tras la administración de insulina, dicha elevación de los niveles plasmáticos de rT_3 desaparece.

Sin embargo, y al igual que vimos que sucedía con la T_3 , dicho descenso de la rT_3 no se lleva a cabo rápidamente sino que es necesario al menos dos semanas de buen control de la diabetes mellitus para que se alcancen niveles iguales a los del sujeto normal (fig. 34), de tal forma que durante el tiempo de observación pueden apreciarse unos cambios recíprocos entre ambas hormonas, con unos porcentajes de variación muy semejantes.

PITTMAN (1981) ha observado parecidas modificaciones en los niveles de rT_3 , en diabéticos tras la administración de insulina. Por el contrario, DUNTAS y cols., (1980) y MAIER y cols., (1979) han señalado como en diabéticos insulino-dependientes en acidosis diabética, si bien existe una elevación de los niveles de rT_3 , - tras la normalización de la glucemia, la rT_3 experimenta un incremento mayor, sugiriendo que el tratamiento insulínico en el coma diabético puede influenciar la 5 o la 5' desyodasa dependiendo del estado metabólico del paciente.

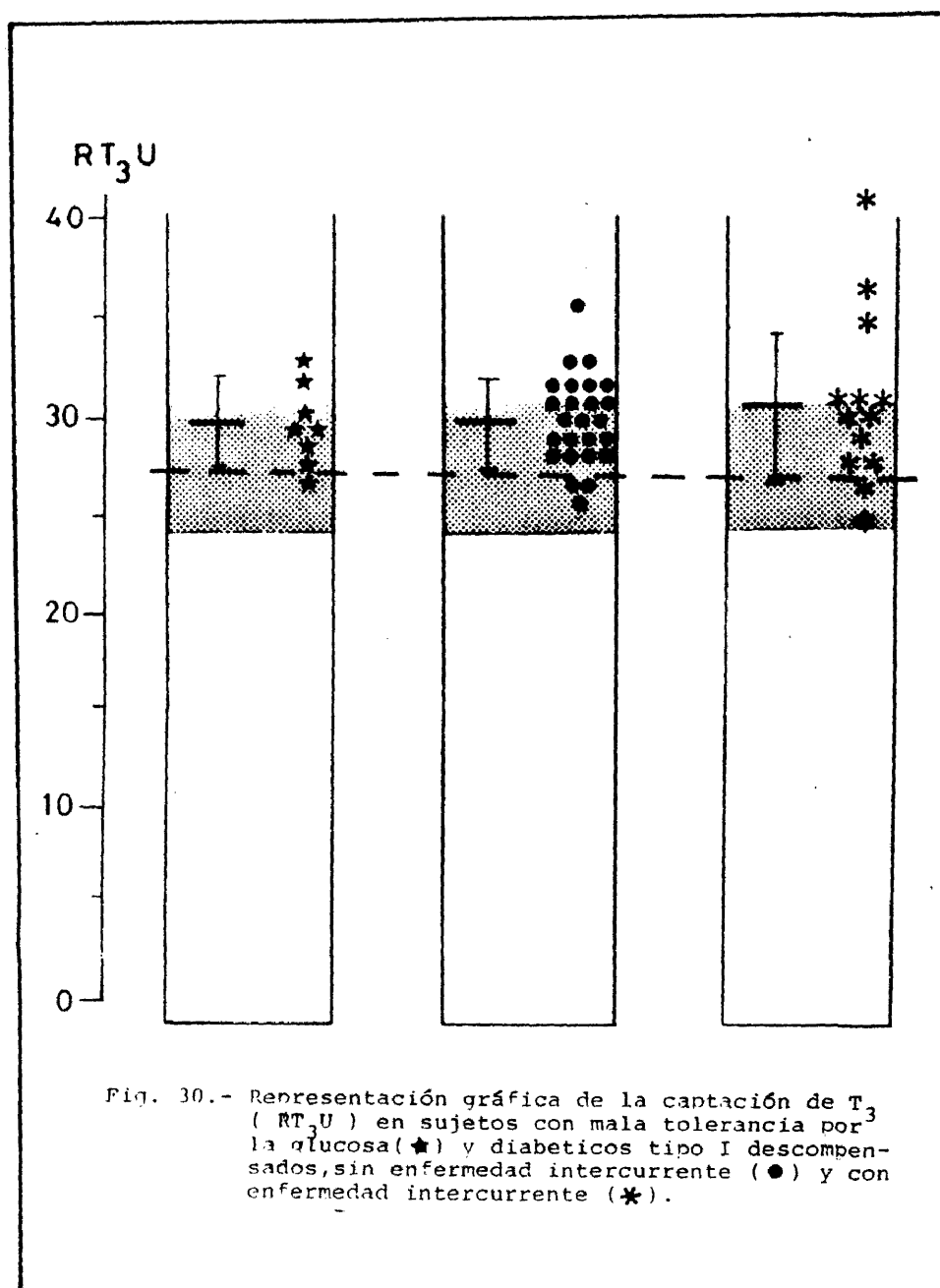


IV.

TBG PLASMÁTICA Y DIABETES MELLITUS

Desde los trabajos de TREVORROW en 1939, ROBBINS y RALL en 1957 e INGBAR en 1958, se conoce como las hormonas tiroideas son en su mayor parte vehiculadas en la sangre por la globulina fijadora de tiroxina (TBG), la prealbúmina fijadora de tiroxina (TBPA) y la albúmina. Estas tres proteínas plasmáticas no juegan, sin embargo, un papel equivalente en el transporte hormonal. La TBG se considera, por su mayor afinidad, como la proteína transportadora de hormonas tiroideas más específica teniendo, como consecuencia de ello, un lugar importante en la fisiopatología de la función tiroidea, por su papel intermediario entre la glándula - tiroides y sus efectores.

La determinación de la tasa sérica de TBG (LEVY y cols., 1971; CHOPRA y cols., 1972) ha permitido conocer sus variaciones en diversas situaciones, así, se ha encontrado un aumento en relación con la edad (HESCH. y cols., 1977); durante el embarazo - (NULASHO y cols., 1977); por influencia de los estrógenos - (ZAWINOVICH y cols., 1971); por aumento yatrógeno (BASTONSKY y cols., 1977); en ciertos estados patológicos, como hepatitis virales (WAGNER y cols., 1975); hepátomas (GERSHENGORN y cols., 1976) y en cánceres metastásicos (GUERIN y cols., 1964), o bien una disminución, por déficit hereditario (REFETOFF y cols., 1972), - tras la administración de andrógenos y esteroides anabolizantes (FEDERMAN y cols., 1958), corticosteroides (OPPEN HEIMER y cols., 1966) y en hipoproteinemias de causa diversa (RUDORFF y cols., 1977).



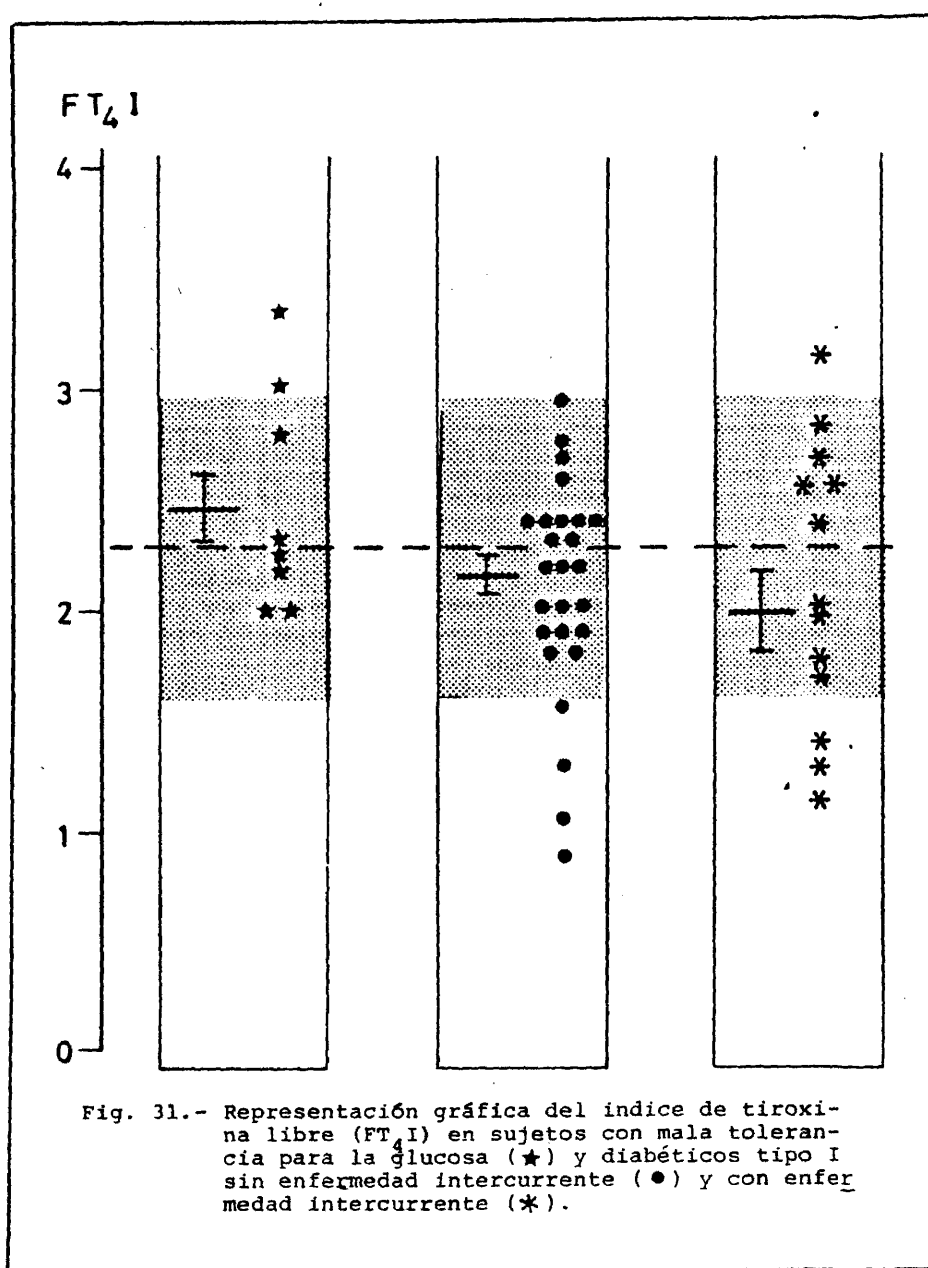
Los resultados obtenidos en nuestro grupo de control, en sujetos sanos, concuerdan con los de diversos autores. Así, la media de nuestros 69 controles es de 19,87 $\mu\text{g/ml}$, totalmente superponible con las descritas por CROUZART y cols., (1977), (18,76 $\mu\text{g/ml}$); BURR y cols., (1977); HESCH y cols., (1977); GERSHENGORN y cols., (1976); DUCASSOU y cols., (1980); RAOUFA y cols., (1980).

No hemos estudiado la relación de los niveles de TBG con la edad, demostrada por diversos autores; comprobando un aumento con la misma, con una máxima concentración entre los 50-60 años de edad (DUCASSOU y cols., 1980); dada la amplia distribución de las edades de los sujetos de nuestro grupo control.

Estudiamos la posible influencia del sexo en relación con la tasa de TBG, comprobando como efectivamente existe una elevación en la mujer en relación con el hombre, que si bien en relación con la edad es significativa, como ha comprobado GERSHENGON y cols., 1976; dada la influencia de los estrógenos en la mujer en la edad premenopáusica por un lado y la influencia negativa de los andrógenos en el hombre, por otro lado.

No hemos observado diferencia significativa entre los niveles de TBG existentes en los hiper e hipotiroideos estudiados, en relación con el grupo control. Esta diferencia ha sido, sin embargo, observada por otros autores, así DUCASSOU (1980), CROUZAT - (1975) y BURR (1977) han comprobado como los hipertiroides presentan una disminución de la tasa de TBG, significativa estadísticamente sólo en el caso de la mujer pero no en el hombre; y como por el contrario, los hipotiroideos muestran una elevación significativa en los dos sexos.

En relación con los diabéticos, cabría suponer que al igual que en otras situaciones de "síndrome de T_3 baja" y como propusieron BELLABARBA y cols. en 1968 y WOEBER y cols. en ese mismo año,



el descenso de los niveles de T_3 estuviese en parte relacionado con una disminución de la concentración plasmática de TBG, o bien como comprobó HERSHMAN y cols. (1968) que existiese, como en los pacientes tratados con hipoglucemiantes orales, una disminución de la capacidad de unión de la T_3 y también de la T_4 , con la TBG.

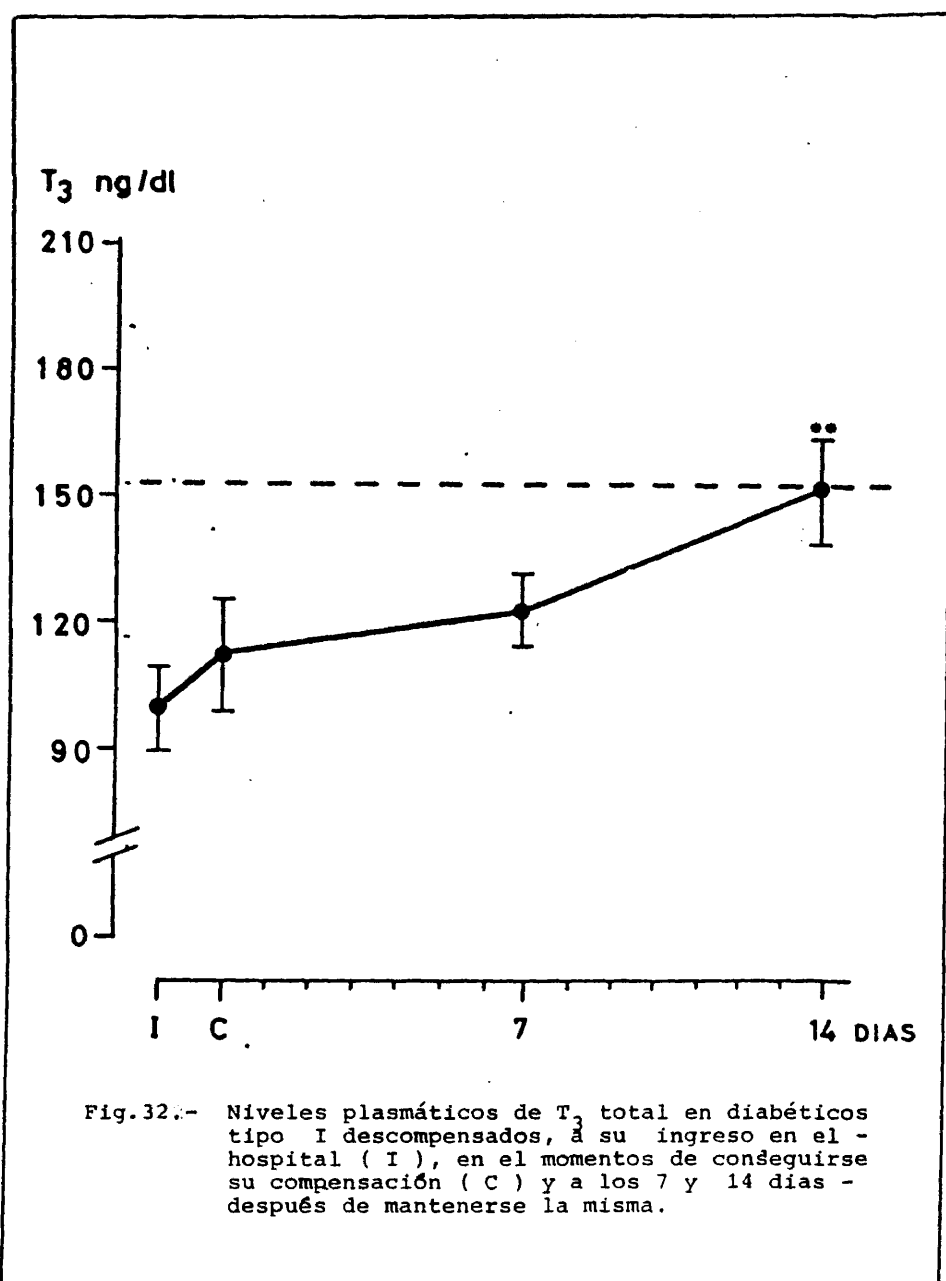
En los diabéticos estudiados por nosotros, no hemos encontrado variaciones significativas de los niveles plasmáticos de TBG en relación con los de los sujetos del grupo control.

Tanto los pacientes con mala tolerancia para la glucosa, como los diabéticos tipo I descompensados presentaban niveles plasmáticos de TBG totalmente superponibles con los controles (fig. 28).

Tampoco hemos observado diferencia significativa entre los niveles plasmáticos de los diabéticos tipo I descompensados pero que además padecían una enfermedad intercurrente, ni con los diabéticos sin enfermedad intercurrente, ni con los controles.

En resumen, todos los diabéticos estudiados por nosotros presentaban niveles plasmáticos de TBG rigurosamente normales. Estos resultados descartan la posibilidad de que el descenso observado en ellos, de los niveles de T_3 , sean consecuencia de una disminución de la tasa plasmática de TBG, hecho comprobado por diversos autores (WOEBER y cols., 1981).

La posibilidad de que a pesar de existir una tasa plasmática normal de TBG, la capacidad de fijación de dicha proteína se encuentre disminuida y fuese esta la causa del descenso de los niveles plasmáticos de T_3 total observado en estos pacientes, será señalada más adelante al hacer referencia a los comentarios sobre los resultados observados del índice de tiroxina libre, del cociente T_4 /TBG y de la captación de T_3 por resina, en los pacientes diabéticos.



V.

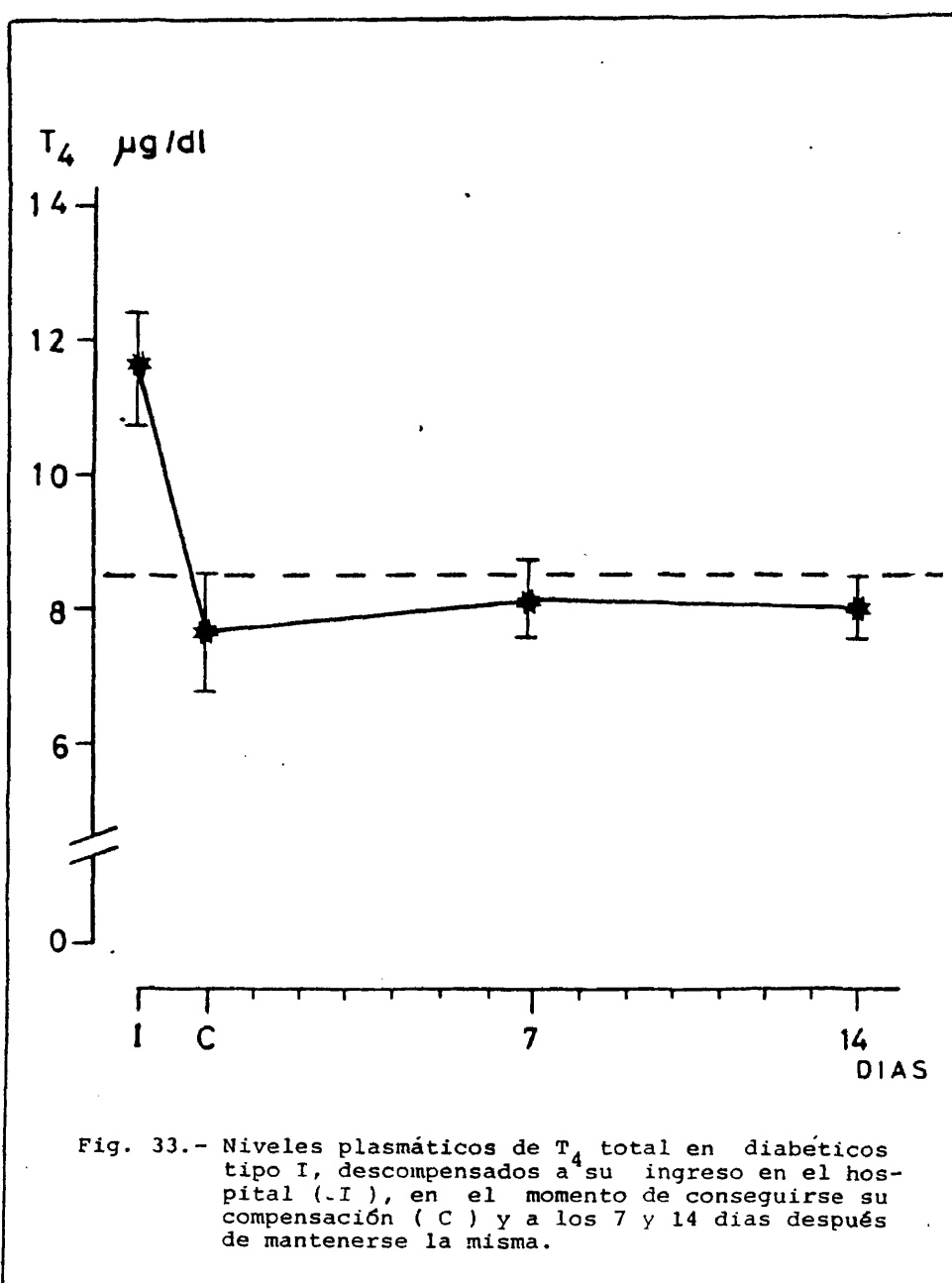
CAPACIDAD DE FIJACION DE LA TBG EN LA DIABETES MELLITUS

El uso de la determinación de la captación de T_3 marcada, por los hematíes, como medio de valorar la función tiroidea fue introducido por HAMOLSKY y cols. en 1957. Estos autores observaron que cuando se incubaba T_3 marcada isotópicamente con sangre total, su distribución entre los hematíes y el plasma dependía del estado de la función tiroidea. En los sujetos hipertiroideos, con niveles elevados de hormonas tiroideas, los lugares de unión de la TBG se encontrarían saturados de tal forma que la T_3 marcada no podría fijarse a dicha proteína y pasaría en gran cantidad a ser captada por los hematíes. En los hipotiroideos la baja saturación de la TBG haría que la T_3 marcada ocupase los lugares libres y sólo una pequeña cantidad fuese captada por los hematíes.

En situaciones como el embarazo y las nefrosis en las cuales existe un incremento o un descenso de la capacidad de unión de la TBG, la captación de T_3 por los hematíes estaría disminuida o elevada respectivamente.

Sin embargo, dado que el resultado podría estar modificado por la existencia de hemólisis o alteraciones morfológicas de los hematíes, sin que existiese en realidad una modificación de la capacidad de fijación de la TBG, MITCHELL, en 1958, modificó la técnica utilizando en lugar de hematíes una resina de intercambio iónico, haciendo el método más seguro.

La captación de T_3 marcada se comprobó que estaba inversa-



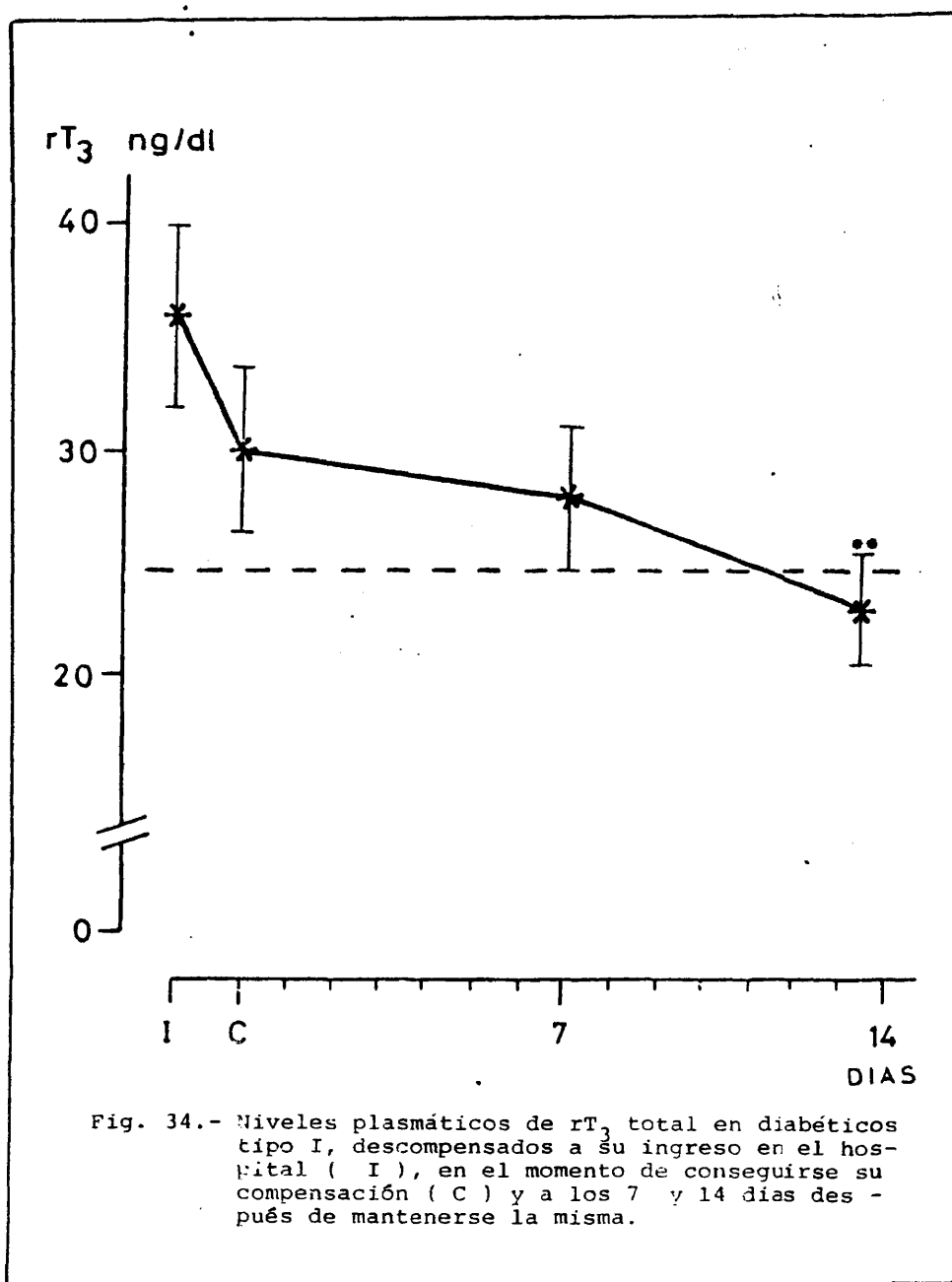
mente relacionada con la capacidad de saturación de la TBG - (OSORIO y cols., 1961) pero no se correlacionaba con la capacidad de fijación de la TBPA. Sin embargo, la relación entre la captación de T_3 y la concentración de TBG no es lineal para altas concentraciones de TBG, lo cual da como resultado que la captación de T_3 tienda a subestimar la concentración de TBG (BURR y cols., 1977).

En nuestros pacientes diabéticos, al igual que en el grupo control, en los que la concentración de TBG plasmática se encuentra en límites normales, como vimos anteriormente, la captación de T_3 "in vitro" constituye un buen parámetro para determinar la capacidad de fijación de dicha proteína transportadora, y de hecho poder observar si existe una disminución de fijación, con el consiguiente aumento de la fracción libre hormonal que podría explicar determinadas situaciones observadas, concretamente, la disminución de respuesta de la TSH al estímulo con TRH.

En diversos estudios (LUTZ y cols., 1972; CHOPRA y cols., 1979) se ha sospechado que en el suero de los pacientes con síndrome de T_3 baja, existiera un inhibidor de la unión de las hormonas a las proteínas transportadoras. Más recientemente CHOPRA y cols., 1979, ha descrito la existencia de un inhibidor dializable en el suero de pacientes con enfermedades no tiroideas, pero que también era detectable y en cantidades no diferentes en el suero de sujetos normales.

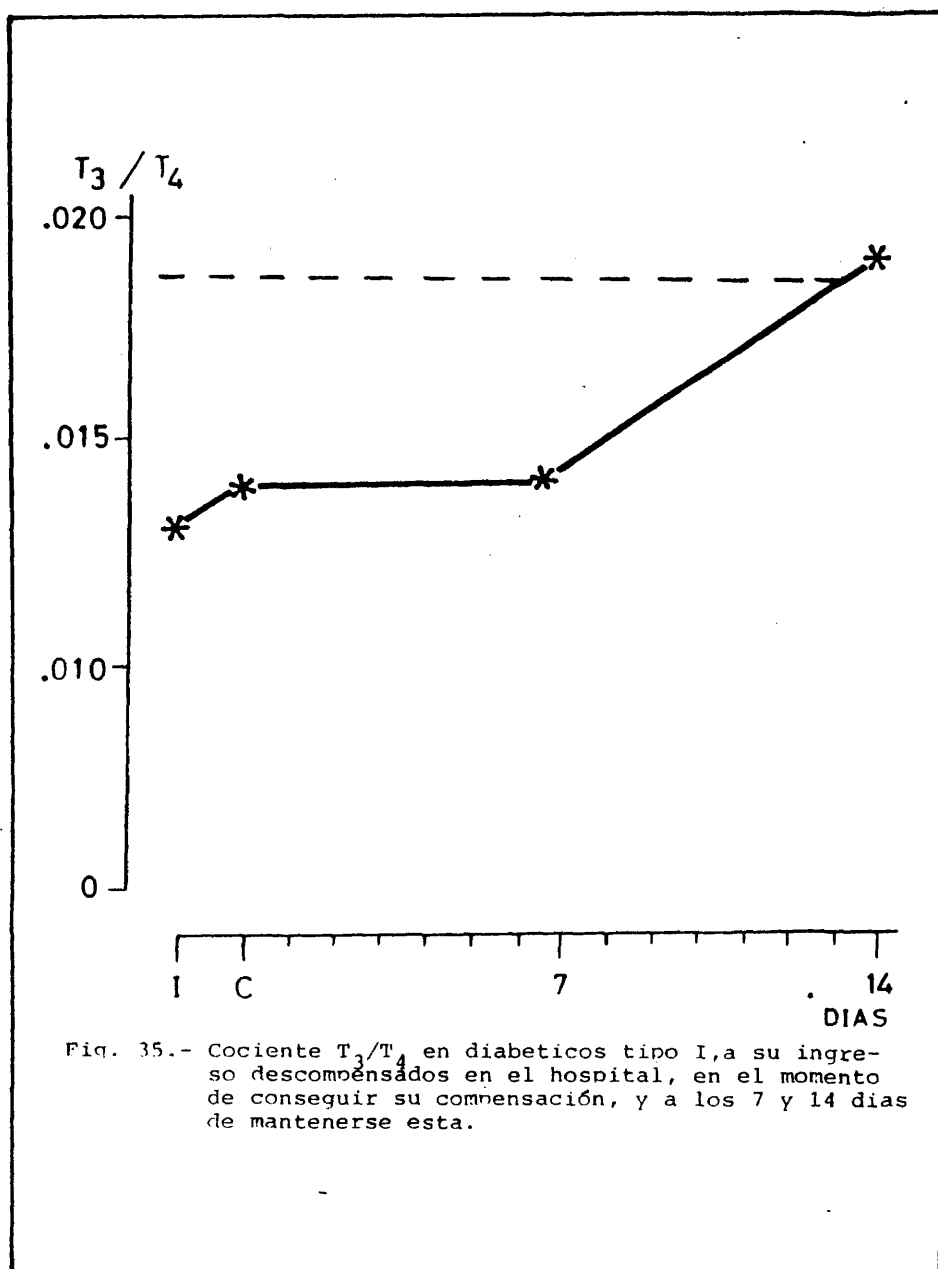
CHOPRA y cols., (1979) señalan haber encontrado una moderada elevación de la captación de T_3 "in vitro" en pacientes con niveles elevados de T_4 libre, sin enfermedad tiroidea.

Ninguno de nuestros pacientes diabéticos presentaba alteración de la captación de T_3 "in vitro", lo cual hace suponer que la capacidad de fijación de la TBG en estos enfermos es normal



(fig. 3e) y en consecuencia que si en ellos existiese un aumento de hormonas libres, no sería consecuencia de una alteración en las proteínas transportadoras, sino en un aumento directo de la fracción hormonal libre.

Si bien en diabéticos tratados con sulfonilureas, se ha demostrado una disminución de la capacidad de fijación de la TBG (SKINNEI y cols., 1959; HANWI y cols., 1959; HUNTON y cols., 1965; BURKE y cols., 1967; HERSHMAN, 1968) no se han encontrado diferencias en la capacidad de fijación ni de la TBG, ni de la TBPA entre los diabéticos no tratados o tratados con insulina en relación con sujetos sanos (INADA y cols., 1973).



VI.

EL EJE HIPOTALAMO-HIPOFISO-TIROIDEO EN LA DIABETES MELLITUS

En ausencia de alteración hipotalámica o hipofisaria, la síntesis y secreción de TSH por la hipófisis son extremadamente sensibles a las variaciones de los niveles de hormonas tiroideas; de tal forma que el indicador más sensible de la acción de las hormonas tiroideas está constituido por la concentración sérica de TSH.

Recordemos como en el hipotiroidismo primario, se produce un aumento de los niveles séricos basales de la TSH y un aumento, muy superior al observado en el sujeto normal, de la respuesta de la misma al estímulo con TSH.

Puesto que pequeños descensos de la concentración de T_3 y/o de T_4 , como consecuencia de una alteración tiroidea, da lugar a un aumento de la secreción de TSH ¿la reducción de los niveles plasmáticos de T_3 observada en los pacientes diabéticos condiciona una respuesta similar?

Los efectos de la diabetes mellitus sobre el eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo no están totalmente aclarados. En virtud de las relaciones normales hipotálamo-hipofiso-tiroideas, el descenso de la T_3 plasmática debería acompañarse de una elevación de la TSH plasmática y/o de la respuesta de ésta al estímulo con TRH, sin embargo, los resultados en este sentido no son totalmente concluyentes.

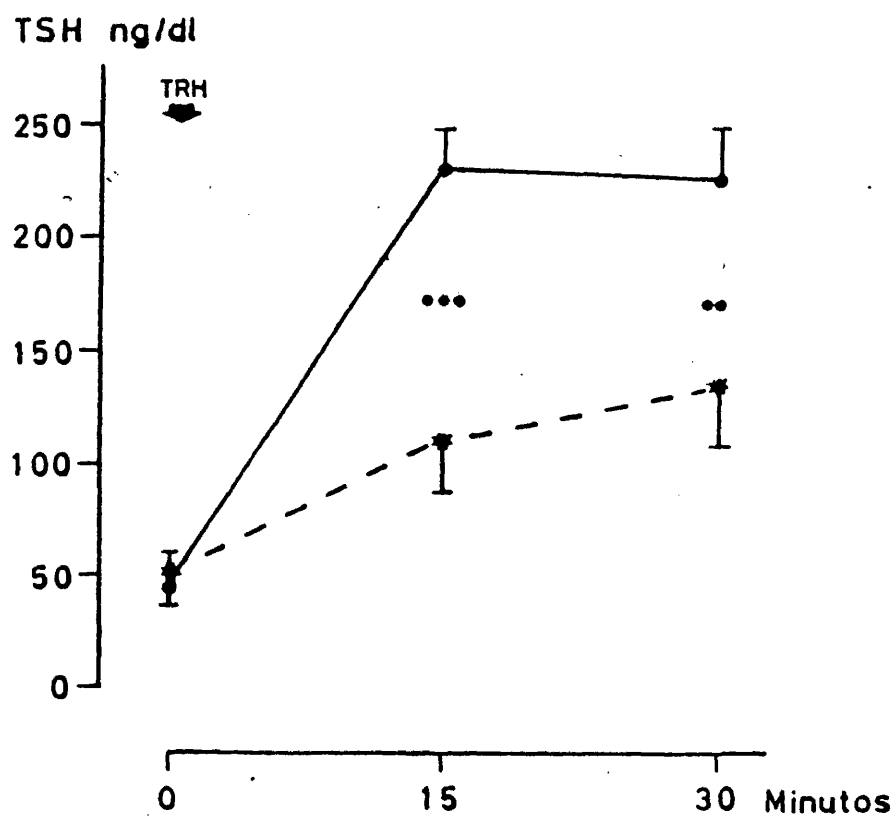


Fig. 36.- Respuestas medias de TSH al estímulo con TRH a distintos tiempos, en sujetos normales (—) y en diabéticos tipo I descompensados (---).

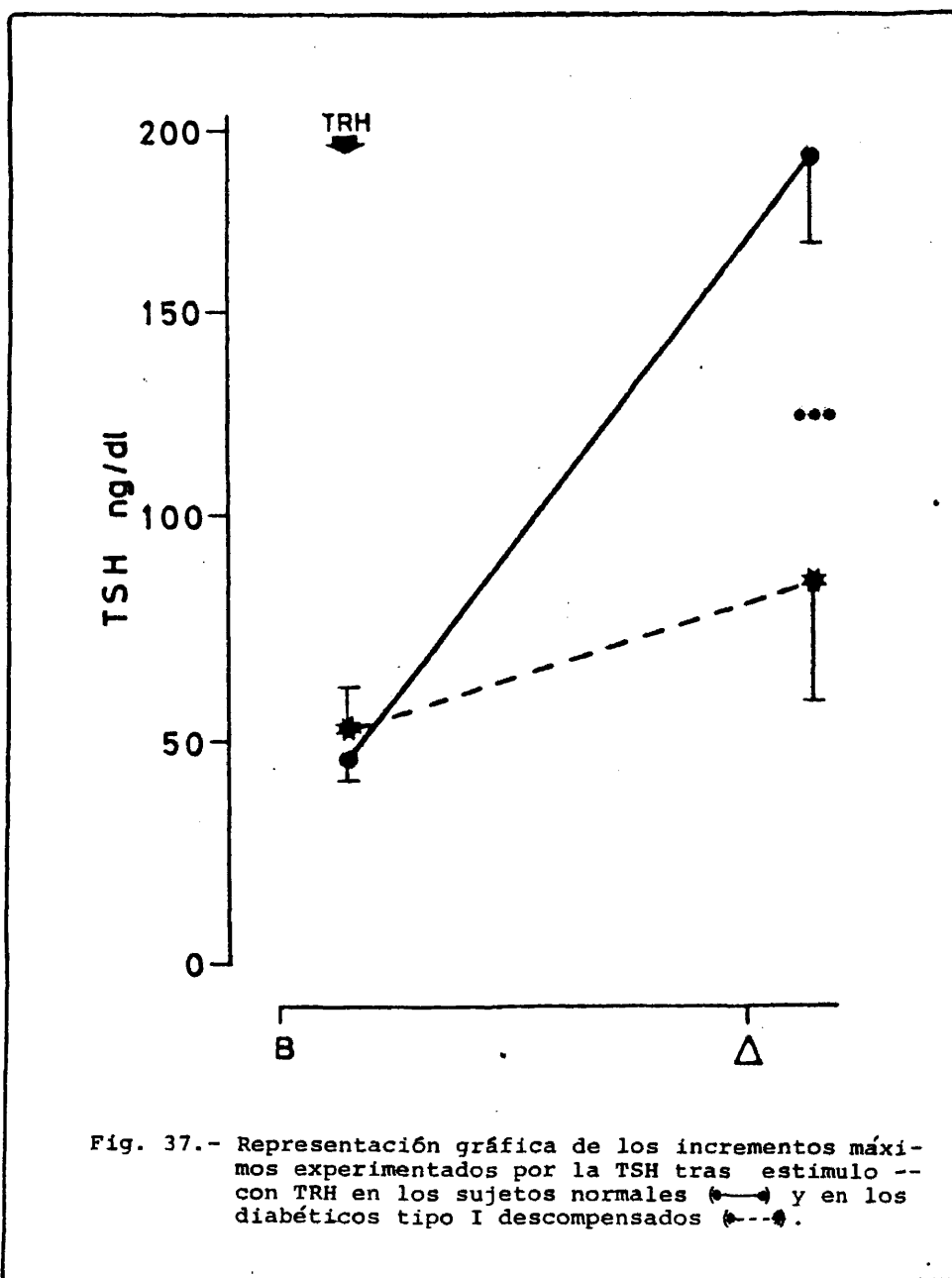
Si revisamos lo que ocurre en otras situaciones de las descritas anteriormente como "síndrome de T_3 baja", en relación con el eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo, vemos como tanto en diversas enfermedades sistémicas (CARTER y cols., 1974; BURGER y cols., 1976), durante el ayuno (PORTNAY y cols., 1974; MERIMEE, 1976; CROXSON y cols., 1976) y durante la malnutrición proteico-calórica (CHOPRA y cols., 1975; INGENBLEEK y cols., 1975) la mayoría de los sujetos presentan una tasa plasmática normal de TSH.

En los pacientes con diabetes mellitus estudiados en este trabajo, los niveles plasmáticos de TSH en condiciones basales eran totalmente iguales a los que presentan los sujetos normales, a pesar del descenso significativo de los niveles plasmáticos de T_3 total (tablas II y XIII).

Estos resultados concuerdan con los descritos por BERMUDEZ y cols., (1975); SONKSEN y cols., (1977); SCHMITZ y cols., (1977); NAEIJE y cols., (1978); WEEKE y cols., (1980) y RONCHI y cols., (1981), quienes en todos los diabéticos estudiados por ellos han descrito niveles normales de TSH en plasma.

Solamente aquellos autores que han encontrado evidencias clínicas de hipotiroidismo en los diabéticos estudiados, han señalado la existencia de niveles elevados de TSH basal en plasma. Así, GRAY y cols., (1979), en un estudio de la función tiroidea en 347 diabéticos, encuentran elevación de la TSH en 34 pacientes, de los cuales un 2,6 por ciento presentaban clínica evidente de hipofunción tiroidea.

La respuesta de la TSH plasmática al estímulo con TRH sintética en los sujetos con síndrome de T_3 disminuida ha sido discordante, así, mientras algún autor, como BERMUDEZ y cols., (1975) describen en sus pacientes la existencia de una respuesta exagerada; otros (CHOPRA y cols., 1973; PORTNAY y cols., 1974; TALWAR



y cols., 1977; LINQUETTE y cols., 1978) encuentran una respuesta normal y, por último, BURMAN y col., (1979) VINIK y cols., (1975); CARLSON y cols., (1977) y AZIZZI y cols., (1979) la encuentran disminuida.

En el mismo grupo de diabéticos descompensados estudiados por nosotros, la respuesta de la TSH plasmática al estímulo con TRH, demuestra que los pacientes diabéticos descompensados tienen una respuesta significativamente (aproximadamente un cuarenta y cinco por ciento) inferior a la que presentan los sujetos normales. (fig. 36).

Esta menor respuesta de la TSH plasmática al estímulo con TRH en los diabéticos también ha sido descrita por NAEIJE y cols., (1975); PITTMAN y cols., (1981) y RONCHI y cols., (1981).

Por el contrario, SCHERNTHANER y cols., (1978), encontraron que tras estímulo con TRH, los pacientes con diabetes mellitus tipo I, presentaban una respuesta de la TSH igual a la de los sujetos normales.

SHAHWAN y cols., (1978), estudiando la respuesta de la TSH al estímulo con TRH observaron como los diabéticos tratados con hipoglucemiantes orales, presentaban una respuesta aumentada, mientras que los pacientes insulino-dependientes tenían una respuesta menor que la de los sujetos normales. Esta diferencia podría quizás estar relacionada con una posible acción directa de los hipoglucemiantes orales a nivel hipotalamo-hipofisario, hecho éste que no está demostrado.

En nuestro estudio, además de una menor respuesta de la TSH al estímulo con TRH, en relación con los normales, hemos podido observar como dicha respuesta se produce más tardíamente (fig. 36). Así, mientras en los sujetos normales la máxima res-

puesta al TRH se apreciaba a los 15 minutos de la inyección de - TRH, en los diabéticos dicha respuesta no se observa hasta los 30 minutos. No hemos encontrado en la literatura ningún trabajo - que haga referencia a este hecho.

Tras la compensación de la diabetes mellitus, la respuesta de la TSH al estímulo con TRH asciende en relación a la que existía durante la descompensación pero sin llegar a alcanzarse niveles semejantes a los de los sujetos normales (fig. 38), como si dicha falta de respuesta no estuviese directamente relacionada con el estado de descompensación, sino que dependiese directamente del propio estado diabético. En favor de esto estaría el que se ha observado una pobre respuesta de la TSH a la TRH en diabéticos - compensados por DOUGHERTY y cols., (1978).

Para explicar esta discrepancia entre los niveles de T_3 plasmática disminuidos y una disminución simultánea de la respuesta de la TSH al estímulo con TRH se pueden barajar diversas posibilidades.

En primer lugar, cabría suponer que en la diabetes mellitus, y en otras situaciones de T_3 disminuida, se produjese una disminución de la sensibilidad de las células tirotropas hipofisarias - frente a los niveles plasmáticos de las hormonas tiroideas.

Dicha disminución de la capacidad de respuesta de las células tirotropas podría ser consecuencia de una disminución en la - sensibilidad de dichas células para identificar las variaciones de los niveles plasmáticos de T_3 , bien por un cambio intrínseco en la función de las propias células tirotropas o bien por una inhibición de la secreción de TRH por parte del hipotálamo, hecho este último prácticamente desechable dado que aunque cuantitativamente menor, existe una menor respuesta también a la TRH exógena.

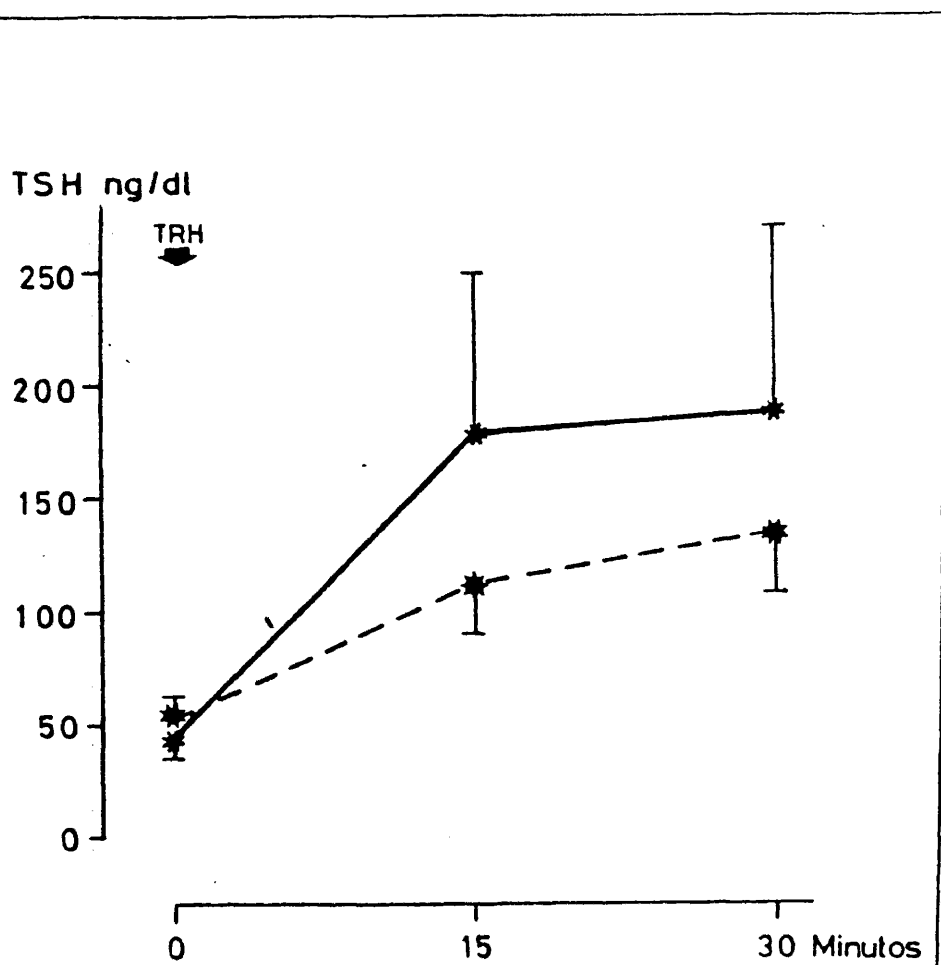


Fig. 38.- Respuesta media de TSH al estímulo con TRH, a distintos tiempos, en diabéticos tipo I descompensados *---* y tras su compensación *—*.

En favor de ese cambio de sensibilidad de las células tirotropas, GARNER y cols., (1979), han comprobado que en voluntarios humanos mantenidos en ayuno, pero en los que simultáneamente sus niveles plasmáticos de T_3 se mantuvieron en límites normales; con la administración de pequeñas dosis de T_3 , persistía una respuesta baja de la TSH al estímulo con TRH, lo que indicaría que la secreción de TSH estaba siendo inhibida por concentraciones "normales" de T_3 .

Como segunda hipótesis para explicar la discordancia entre la respuesta de la TSH al TRH y el descenso de los niveles de T_3 plasmática, cabría suponer que fuesen los niveles de T_4 los que actuasen directamente sobre la hipófisis, siendo esta hormona de forma predominante la que regulase la secreción de TSH (SILVA y cols., 1978). La secreción de TSH no se modificaría, al existir únicamente un descenso de los niveles de T_3 , pero sin cambios en la concentración sérica de T_4 . Efectivamente, esta hipótesis podría explicar tal situación, pero ello implicaría que la potencia de acción de las dos hormonas no es igual en todos los tejidos, hecho no confirmado.

El hecho confirmado (KAPLAN, 1980) de que la desyodación de la T_4 en T_3 es cualitativamente diferente en la hipófisis que en otros tejidos, como por ejemplo el hígado, explicaría como al disminuir la conversión en el hígado de la rata sometida a ayuno, pero no modificarse la conversión intrahipofisaria de T_4 en T_3 , la respuesta de la TSH al TRH se mantenga normal, sin embargo, no explicaría el porqué en los diabéticos no sólo no existe una respuesta exagerada de la TSH al TRH, como cabría esperar en relación con los niveles plasmáticos de T_3 , sino que además dicha respuesta se encuentra disminuida, dado que para ello sería necesario que la conversión de T_4 en T_3 intrahipofisaria fuese mayor que en condiciones normales.

Quizás, para explicar esta situación podría tentativamente

200

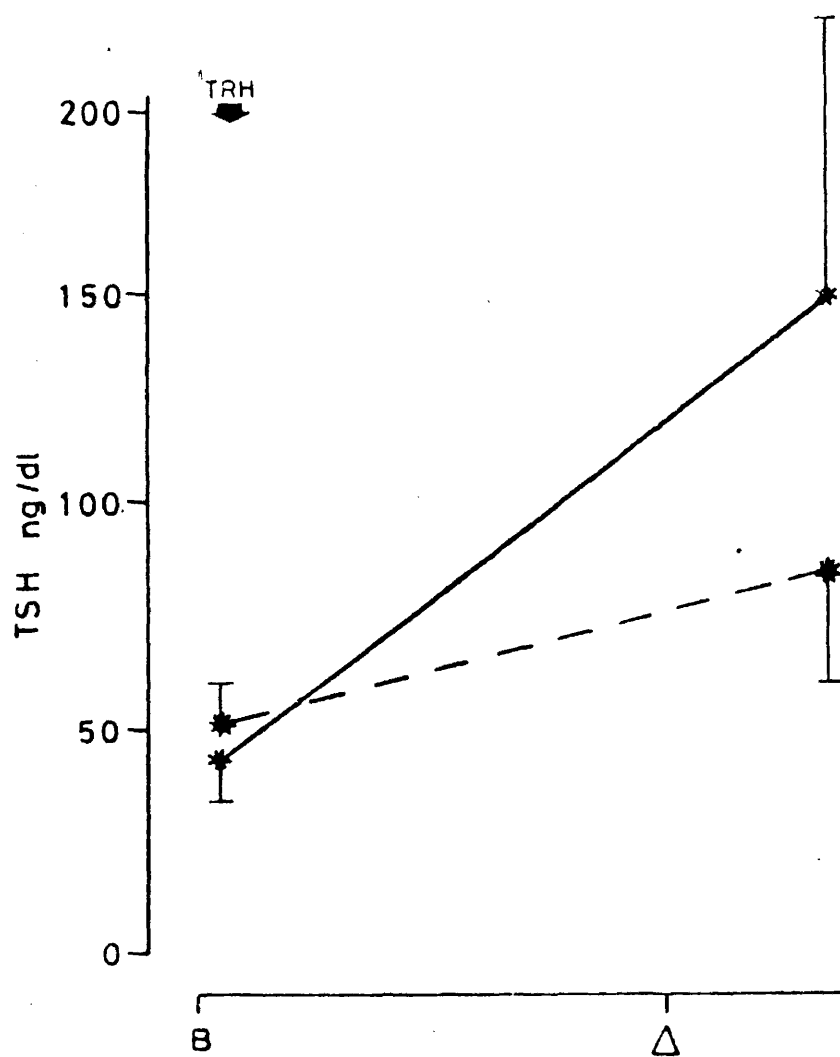


Fig. 39.- Representación gráfica de los incrementos máximos experimentados por la TSH tras estímulo con TRH en diabéticos tipo I descompensados (*---*) y tras su compensación (*—*).

pensarse, como han hecho ROWCHI y cols., (1981) que la disminución en la respuesta de la TSH al TRH en los diabéticos fuese consecuencia de una alteración de la microcirculación hipotálamo-hipofisaria, quizás como una expresión más de la micro-angiopatía diabética, en cuyo caso dicha alteración en la respuesta estaría relacionada con el tiempo de evolución de la diabetes. En relación con esta hipótesis, si bien nuestros pacientes no presentaban síntomas ni signos consecutivos a lesiones renales, ni oculares de microangiopatía, no puede descartarse que efectivamente pudiesen presentar lesiones incipientes a nivel de la microcirculación del sistema porta hipotálamo-hipofisario.

VII.

FUNCION PANCREATICA Y HORMONAS TIROIDEAS

Varias de las observaciones obtenidas en este trabajo, y anteriormente descritas, podrían hacer suponer que fuese la hiperglucemia, o lo que sería igual, la alteración del metabolismo hidrocarbonado a través de aquélla, la responsable directa de la modificación del metabolismo de las hormonas tiroideas que se desarrolla en los diabéticos.

Así, por ejemplo, está el hecho de que tal alteración de las hormonas tiroideas únicamente lo hemos observado en diabéticos tipo I descompensados, con evidente hiperglucemia, pero no en los sujetos cuya alteración del metabolismo hidrocarbonado es más leve, como son los sujetos con mala tolerancia para la glucosa.

Sin embargo, en los casos estudiados en este trabajo, no hemos podido encontrar una correlación, estadísticamente significativa, entre los niveles de T_3 y/o rT_3 y la glucemia; hecho que sin embargo, han señalado algunos autores (SONKSEN y cols., 1977; PITTMAN y cols., 1979; SAUNDERS y cols., 1978).

Además de esa falta de correlación entre la glucemia y la alteración de los niveles plasmáticos de T_3 y rT_3 , hemos observado otros hechos que consideramos hablan también en contra de una simple relación entre alteración del metabolismo-hidrocarbonado y alteración del metabolismo de las hormonas tiroideas.

Así, destaca el que una vez compensada la diabetes y por lo tanto, corregida la hiperglucemia, los niveles de T_3 y rT_3 no

se normalizan inmediatamente, sino que es necesario un lapso de por lo menos dos semanas para que estos se normalicen. En este mismo sentido, creemos hablan las observaciones de MAIER y cols., (1979); DUNTAS y cols., (1980) y de MIROUZE y cols., (1978) en las que comprobaron como la rápida normalización de la tasa de glucosa en diabéticos, mediante perfusión continua de insulina o con el páncreas artificial, no se acompañaba de una simultánea normalización de los niveles de T_3 y rT_3 .

A la vista de todos estos hechos, cabría pues poner en duda que la relación existente entre la diabetes mellitus y la alteración del metabolismo de las hormonas tiroides fuese simplemente a través de la hiperglucemia.

Ante esta deducción, cabe preguntarse inmediatamente si dicha relación pudiese ser a través del déficit insulínico.

En favor de esta hipótesis está el hecho señalado por SCHMITZ y cols., en 1979 y MADSBAD y cols., en 1981 de que tras la supresión del tratamiento insulínico a los diabéticos, se produce antes de las 24 horas siguientes un descenso de los niveles de T_3 .

Por otro lado, estudios de MOSNY y cols., (1981) han demostrado como la conversión de T_4 en T_3 disminuida en el hígado de ratas, hechas diabéticas con estreptozotocina, puede prevenirse "in vitro" con la adición de insulina al medio.

En este mismo sentido hablarían las experiencias de LOOS y cols., (1981), quien junto a niveles elevados de rT_3 en pacientes diabéticos, encuentra una disminución de la tasa plasmática de esta hormona en cinco pacientes con insulínica, comprobando además como tras la infusión de somatostatina los niveles de rT_3 se normalizan.

Con objeto de valorar esta posibilidad hemos tratado de relacionar, en un grupo de pacientes con diabetes mellitus tipo I, el déficit de insulina, valorado por la determinación de los niveles plasmáticos de péptido-C, con los niveles de T_3 y rT_3 .

Después del descubrimiento de que la insulina era sintetizada en forma de un precursor, la proinsulina (STEINER y OYER, 1967), se comprobó como dicho precursor está constituido por las dos cadenas A y B de la insulina, unidas por un segmento, constituido en el hombre por 35 aminoácidos que es lo que conocemos como péptido de conexión o péptido-C (CLARK y cols., 1969). La proinsulina es convertida en insulina dentro de los gránulos secretores de la célula beta, dejando libre el segmento de unión o péptido-C (STEINER y cols., 1971). Esta conversión proteolítica da como resultado la formación de cantidades equimolares de insulina y de péptido-C, las cuales son almacenadas en los gránulos de las células beta y segregadas juntas durante el proceso de exocytosis (KEMMLER y cols., 1971).

Con el desarrollo de un método de radioinmunoanálisis específico para la determinación en plasma del péptido-C (MELANI y cols., 1970; BLOCK y cols., 1972), esta técnica ha permitido valorar de forma simple, la función residual de las células beta en los diabéticos insulino-dependientes, a pesar incluso de la presencia de anticuerpos anti-insulina circulantes (BLOCK y cols., 1977; KUZUYA y cols., 1977).

Estudios realizados en diabéticos, han demostrado como los niveles de insulina y de péptido-C, son muy bajos o incluso indetectables, durante los episodios de cetoacidosis. Después de la recuperación de la cetoacidosis, la función secretora de las células beta se recupera parcialmente y puede observarse una tasa detectable de péptido-C circulante. Diversos estudios han demostrado que después del comienzo de la diabetes, puede mantenerse duran

te años una actividad residual de la actividad de las células - beta (CRAJWER y cols., 1977; FABER y cols., 1977).

En el grupo de diabéticos estudiados en este trabajo en los que se ha determinado los niveles de péptido-C, se comprueba como mantienen una secreción basal de péptido-C, significativamente inferior a la de los sujetos no diabéticos, lo que de acuerdo con FABER y cols., (1978) permite diferenciar ambos grupos de sujetos. Los resultados obtenidos concuerdan con los señalados por BLOCK y cols., (1973); NALAGAWA y cols., (1973) y KUZUYA y cols., (1977).

En los diabéticos estudiados, no hemos encontrado, sin embargo, ninguna correlación estadísticamente valorable entre los niveles del péptido-C y la tasa plasmática de T_3 y rT_3 . Esta observación podría indicar que no es tampoco el déficit de insulina, al menos por sí solo, el responsable directo de las modificaciones del metabolismo de las hormonas tiroideas que aparecen en los diabéticos. Sin embargo, consideramos que esta falta de correlación puede ser debida al pequeño número de pacientes estudiados.

No hemos encontrado en la literatura ningún trabajo dirigido en este mismo sentido, considerando que debe ser más ampliamente estudiado antes de sacar unas conclusiones finales sobre este problema.

CAPITULO SEXTO

CONCLUSIONES

240

CONCLUSIONES

- 1^a.- Los pacientes con diabetes mellitus tipo I descompensados, presentan una disminución de los niveles plasmáticos de T_3 total en relación con los sujetos no diabéticos.
- 2^a.- Dicha disminución de los niveles plasmáticos de T_3 se acompaña de un aumento simultáneo de la tasa plasmática de rT_3 .
- 3^a.- Los niveles de T_4 total en plasma de los pacientes con diabetes mellitus tipo I descompensados, no difieren de los del sujeto no diabético.
- 4^a.- De forma similar, los niveles plasmáticos de T_4 libre en los pacientes diabéticos descompensados son normales.
- 5^a.- En los sujetos con mala tolerancia para la glucosa oral; ni los niveles de T_3 , ni los de rT_3 se diferencian estadísticamente de los que presentan los sujetos normales.
- 6^a.- En aquellos pacientes con diabetes mellitus tipo I, descompensados, en los que además existe una enfermedad intercurrente, el descenso de la tasa plasmática de T_3 total, y la elevación de la de rT_3 son más acentuados que los que presentan los diabéticos descompensados sin enfermedad asociada.
- 7^a.- No existe correlación, estadísticamente significativa, entre la intensidad de la hiperglucemia, ni con el descenso de T_3 , ni con la elevación de rT_3 .

- 8ª.- Tampoco existe correlación, estadísticamente valorable, entre el déficit de insulina, valorado mediante la determinación de péptido-C, ni con el descenso de T_3 , ni con la elevación de rT_3 .
- 9ª.- Las modificaciones observadas en los niveles plasmáticos de T_3 y de rT_3 en los pacientes diabéticos descompensados no guardan ninguna correlación con el tiempo de evolución clínica de la diabetes.
- 10ª.- Los niveles de TBG, valorados mediante su determinación directa en plasma, son normales en los pacientes diabéticos tipo I descompensados.
- 11ª.- La capacidad de fijación de la TBG para las hormonas tiroideas, se mantiene normal en los pacientes diabéticos descompensados.
- 12ª.- De las dos observaciones anteriores se deduce que la disminución de los niveles plasmáticos de T_3 observada en los diabéticos descompensados, no es consecuencia ni de una disminución de los niveles de TBG, ni de la capacidad de fijación de la misma.
- 13ª.- La relación T_3/T_4 se encuentra disminuida en los diabéticos descompensados, lo cual sugiere que la producción de T_3 en los tejidos periféricos, a partir de la desyodización de la T_4 se encuentra disminuida en estos pacientes.
- 14ª.- Tras la compensación de la diabetes con el tratamiento insulínico adecuado, los niveles de T_3 ascienden al tiempo que los de rT_3 disminuyen, siendo necesario un mínimo de dos semanas de perfecto control metabólico de la diabetes para que

ambas hormonas alcancen niveles iguales a los de los sujetos no diabéticos.

- 15^a.- A pesar del descenso de la tasa plasmática de T_3 total, los diabéticos descompensados presentan niveles basales de TSH plasmática iguales a los de los sujetos no diabéticos.
- 16^a.- Sin embargo, la respuesta de la TSH al estímulo con TRH de los diabéticos descompensados es significativamente inferior a la que muestran los sujetos normales.
- 17^a.- El pico de máxima respuesta de la TSH plasmática al estímulo con TRH, en los diabéticos descompensados se produce - más tardíamente que en los sujetos no diabéticos.
- 18^a.- Tras la compensación de la diabetes, la respuesta de la - TSH plasmática al estímulo con TRH es superior a la observada durante el período de descompensación, pero sin llegar a alcanzar niveles semejantes a los de los sujetos no diabéticos.
- 19^a.- A pesar de la compensación, se mantiene una respuesta máxima tardía de la TSH plasmática al estímulo con TRH en los pacientes diabéticos.
- 20^a.- La determinación de T_3 plasmática total constituye por sí solo un parámetro de escasa utilidad como expresión de la función tiroidea en los pacientes diabéticos descompensados, de tal forma que una disminución de la misma aislada, no debe ser considerada como índice de hipofunción tiroidea en estos pacientes.
- 21^a.- Por el contrario, en presencia de niveles plasmáticos normales de TBG, la valoración de la T_4 plasmática total, cons

títuye en estos pacientes un índice más fidedigno de la función tiroidea.

- 22ª.- La normalización de los niveles plasmáticos de T_3 total en los diabéticos descompensados después de dos semanas - de buen control de la diabetes mellitus, permite considerar a esta determinación como un índice del control de la diabetes insulino-dependiente, de tal forma que la existencia de niveles plasmáticos de T_3 total normales en el diabético indicarían un buen control de la diabetes, con niveles de glucemia normales, al menos durante las dos semanas precedentes a la determinación.

246

BIBLIOGRAFIA

- ABUID, J., KLEIN, A.H., FOLEY, J.P., LARSEN P.R
Total and free triiodothyronine and thyroxine in early
infancy.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 39:263, 1974.

- ANDROS, G., WOLLMAN, S.H.
• Autorradiographic localization of radioiodide in the
thyroid gland of the mouse.
J. Physiol. 213:198, 1967.

- AZIZI, F.
The effect of dietary composition on fasting-induced
changes in serum thyroid hormones and thyrotropin.
Metabolism. 27:935, 1978.

- BALSAM, A., INGBAR, S.H.
The influence of fasting, diabetes and several pharma-
cological agents on the pathways of thyroxine metabo-
lism in rat liver.
J. Clin. Invest. 62:415, 1978.

- BARON, D.N.
Hypothyroidism and diabetes mellitus.
Lancet. 2:796, 1965.

- BASSIRI, R., UTIGER, R.
Serum inactivation of the immunological and biological
activity of thyrotropin releasing hormone.
Endocrinology. 91:657, 1972.

- BASTOMSKY, C., DENT, R., TOLIS, G.
Elevated serum concentration of thyroxine-binding glo-
bulin and caeruloplasmin in methadone maintained patients.

Clin. Biochem. 10:124, 1977.

- BELLABARBA, D., INADA, M., VARSANO-AHARON, N.
Thyroxine transport and turnover in major nonthyroidal illness.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 28:1023, 1968.
- BERMUDEZ, F., SURKS, M.I., OPPENHEIMER, J.H.
High incidence of decreased serum triiodothyronine concentration in patients with nonthyroidal disease.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 41:27, 1975.
- BERNSTEIN, G., OPPENHEIMER, J.H.
Factors influencing the concentration of free and total thyroxine in patients with nonthyroidal disease.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 26:195, 1966.
- BERSON, S.A., YALOW, R.S.
Quantitative aspects of iodine metabolism. The exchangeable organic iodine pool and the rates of thyroidal secretion, peripheral degradation and fecal excretion.
J. Clin. Invest. 33:1533, 1954.
- BLASI, F., FRAGOMELE, F., COVELLI, I.
Mechanism of thyroxine formation from diiodotyrosine and p-hydroxydiiodophenylpyruvic acid.
Eur. J. Biochem. 5:215, 1968.
- BLOCK, M.B., MAKO, M.E., STEINER, D.F., RUBENSTEIN, A.H.
Circulating C-peptide immunoreactivity studies in normal and diabetic patients.
Diabetes. 21:1013, 1972.

- BLOCK, M.B., ROSENFELD, R.L., MAKO, M.E., STEINER, D.F.,
RUBENSTEIN, A.H.
Sequential changes in beta cell function in insulin-
treated diabetic patients assessed by C-peptide immu-
noreactivity.
N. Engl.J. Med. 288:1144, 1973.
- BOEYNAEMS, J.M., VAN SANDE, J., DUMONT, J.E.
Blocking of dog thyroid secretion in vitro by inhibitors
of prostaglandin synthesis.
Biochem. Pharmacol. 24:1333, 1975.
- BOWERS, C.Y., LEE, K.L., SCHALLY, A.V.
A study on the interaction of the thyrotropin-releasing
factor and L-triiodothyronine; effects of puromycin and
cycloheximide.
Endocrinology. 82:75, 1968.
- BOWERS, C.Y., SCHALLY, A.V., ENZMANN, F.
Porcine thyrotropin releasing hormone is (pyro) Glu-
His-Pro (NH₂).
Endocrinology. 86:1143, 1970.
- BOWERS, C.Y.
Studies on the role of cyclic AMP in the release of
anterior pituitary hormones.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 185:263, 1971.
- BRANDT, M., KEHLET, H., HANSEN, J., SKOVSTED, L.
Serum triiodothyronine and surgery.
Lancet. I:491, 1976.
- BRAVERMAN, L.E., DAWBER, N., INGBAR, S.H.
Observations concerning the binding of thyroid hormones
in sera of normal subjects of varying ages.

J. Clin. Invest. 45:1273, 1966.

-BRAVERMAN, L.E., INGBAR, S.H., STERLING, K.

Conversion of thyroxine (T_4) to triiodothyronine (T_3) in athyreotic human subjects.

J. Clin. Invest. 49:855, 1970.

-BROWN, J., SOLOMON, D.H.

Mechanism of anti-thyroid effects of sulfonyleurea in the rat.

Endocrinology. 63:473, 1958.

-BROWN-GRANT, K.

Extrathyroidal iodide concentrating mechanism.

Physiol. Rev. 41:189, 1961.

-BRUNELLE, P.H., BUHVON, C.

Baisse de la triiodothyronine sérique avec l'âge.

Clinica Chimica. Acta. 42:201, 1972.

-BURGER, A., SCHILTER, M., SAKOLOW, C., VALLOTON, M.B., INGBAR, S.H.

A radioimmunoassay (RIA) for serum tetraiodothyroacetic acid (TA_4).

Clin. Res. 22:336, 1974.

-BURGER, A., DINICHERT, D., NICOD, P., JENNY, M., LEMARCHAND-BERAUD, T., VALLOTON, M.B.

Effect of amiodarone on serum triiodothyronine, reverse triiodothyronine, thyroxin and thyrotropin.

J. Clin. Invest. 58:255, 1976.

-BURGER, A., NICOD, P., SUTER, P.

Reduced active thyroid hormone levels in acute illness.

Lancet. I:653, 1976.

- BUERGER, A., MERKELBACH, V., BÜRGI, V.
Pathways of thyroxine metabolism excluding monodeiodination. En "The low T_3 syndrome" pag. 49. Hesch, R.D (edt) Academic Press. New York 1981.
- BURGI, V., WINPFHEIMER, C., BURGER, A., ZANBAUER, W., RÖSLER, H., LEMARCHAND-BERAUD, T.
Changes of circulating thyroxine, triiodothyronine and reverse triiodothyronine after radiografic contrast agents.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 43:1203, 1976.
- BURKE, G., SILVERSTEIN, G.E., SORKIN, A.
Effect of long-term sulfonylurea therapy on thyroid function in man.
Metabolism. 16:651, 1967.
- BURKE, G., CHANG L.L., SZABO, M.
Thyrotropin and cyclic nucleotide effects on prostaglandin levels in isolated thyroid cells.
Science. 180:872, 1973.
- BURKE, G.
Effects of prostaglandin antagonists on the induction of cyclic 3'5'adenosine monophosphate formation and thyroid hormone secretion in vitro.
Endocrinology. 94:91, 1974.
- BURMAN, K.D., DIMOND, R.C., MCGUIRE, R.A., EARLL, J.M., STRUM, D., WARTOFSKY, L.
The effects of varying serum T_4 concentration on extra-thyroidal production of T_3 , reverse T_3 and 3,3'- T_2 diiodothyronina.
Clin. Res. 24:270, 1976.

- BURMAN, K.D., STRUM, D., DIMOND, R.C.
A radioimmunoassay for 3,3'-L-diiodothyronine (3,3'-T₂).
J. Clin. Endocrinol. Metab. 45:339, 1977.
- BURMAN, K.D., DIMOND, R.C., WRIGHT, F.D.
A radioimmunoassay for 3,3',5'-L-triiodothyronine (reverse T₃): Assessment of thyroid gland content and serum measurements in conditions of normal and altered thyroidal economy an following administration of thyrotropin-releasing hormone (TRH) and thyrotropin.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 44:660, 1977.
- BURMAN, K.D., WRIGHT, F.D., SMALLRIDGE, R.C., GREEN, J.B., GEORGES, L.P., WARTOFISKY, L.
A radioimmunoassay for 3,5 diiodothyronine.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 47:1059, 1978.
- BURMAN, K.D., DIMOND, R.C., HARVEY, G., O'BRIAN, J., GEORGE L.
Glucose modulation of alterations in serum iodothyronine concentrations induced by fasting.
Metabolism. 28:291, 1979.
- BURR, W., GRIFFITHS, R., BLACK, E..
Serum triiodothyronine and reverse triiodothyronine concentrations, after surgical operation.
Lancet. 2:1277, 1975.
- BURR, W., RAMSDEN, D., GRIFFITHS, R., BLACK, E., HOFFENBERG, R.
Effect of a single dose of dexamethasone on serum concentrations of thyroid hormones.
Lancet 2:58, 1976.
- BURR, W., RAMSDEN D., EVANS, S., HOGAN, T., HOFFENBERG, R.
Concentration of thyroxine-binding globulin: value of direct assay.

Brits. Med. Jour. 1:485, 1977.

-BURROWS, A., SHAKESPEAR, R.A., HESCH, E., COOPER, C., AICKIN, C.
Thyroid hormones in the alderly sick. "T₄ euthyroidism".
Brit. Med. Jour. 4:437, 1975.

-CAHNMANN, H.J., FUNAKOSHI, H.
Model reactions for the biosynthesis of thyroxine. Non
enzymic formation of 3,5,3'triiodothyronine from 4-hy-
droxy 3-iodophenilpyruvic acid, 3,5 diiodothyrosine and
oxygen.
Biochemistry. 9:90, 1969.

-CARLSON, H.E., DRENICK, E.J., CHOPRA, I.J., HERSHMAN, J.M.
Alterations in basal and TRH-stimulated serum levels of
thyrotropin, prolactin and thyroid hormones in starved
obese men.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 45:707, 1977.

-CARTER, J.N., CORCORAN, J.M., EASTMAN, C.J., LAZARUS, L.
Effect of severe chronic illness on thyroid function.
Lancet 2:971, 1974.

-CARTER, J.N., EASTMAN, C.J., CORCORAN, J.M., LAZARUS, L.
Inhibition of conversion of thyroxine to triiodothyroni-
ne in patients with severe chronic illness.
Clin. Endocrinol. 5:587, 1976.

-CAVALIERI, R.R., SEARLE, G.L.
Early effects of tyrotropin on biosynthesis of thyroglo-
bulin in the rat.
Proc. Soc. Exp. Biol. 126:459, 1967.

-CAVALIERI, R.R., STEINBERG, M., SEARLE, G.L.
Metabolic clearence rate of L-triiodothyronine in man:

A comparison of results by single injection and constant infusion methods.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 33:624, 1971

-CHABAUD, O., BOUCHILLOUX, S., FERRAND, M.

Caracterisation, isolement et proprietes de glycosidases thyroidiennes: Beta-galactosidase, Beta-N-acetylglucosaminidase and alfa-mannosidase.

Biochem. Biophys. Acta. 227:154, 1971.

-CHOPRA, I.J., SOLOMON, D.H., BEALL, G.N.

Radiomunoassay for measurement of triiodothyronine in human serum.

J. Clin. Invest. 50:2033, 1971.

-CHOPRA, I.J., SOLOMON, D.H., HO, R.

Competitive ligand-binding assay for measurement of thyroxine binding globulin (TBG).

J. Clin. Endocrinol. Metab. 35:565, 1972.

-CHOPRA, I.J., CHOPRA, V., ORGIAZZI, J.

Abnormalities of hypothalamo-hypophyseal-thyroid axis in patients with Graves' ophthalmopathy.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 37:955, 1973.

-CHOPRA, I.J., SOLOMON, D.H., CHOPRA, V., YOUNG, R.T., CHUA
TECO, G.N.

Alterations in circulating thyroid hormones and thyrotropin hepatic cirrhosis: Evidence for euthyroidism despite subnormal serum triiodothyronine.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 39:501, 1974.

-CHOPRA, I.J.

A radioimmunoassay for measurement of 3,3',5'-triiodothyronine (reverse T₃).

J. Clin. Invest. 54:583, 1974.

-CHOPRA, I.J., SACK, J., FISHER, D.A.

Circulating 3,3',5'-triiodothyronine (reverse T_3) in the human newborn.

J. Clin. Invest. 55:1137, 1975.

-CHOPRA, I.J., SMITH, S.R.

Circulating thyroid hormones and thyrotropin in adult patients with protein-caloric malnutrition.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 40:221, 1975.

-CHOPRA I.J., CHOPRA, V., SMITH, S.R., REZA, M., SOLOMON, D.H.

Reciprocal changes in serum concentrations of 3,3',5'-triiodothyronine (reverse T_3) and 3,3',5 triiodothyronine (T_3) in systemic illnesses.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 41:1043, 1975.

-CHOPRA, I.J., SACK, J., FISHER, D.A.

3,3',5'-triiodothyronine (reverse T_3) and 3,3',5 triiodothyronine (T_3) in fetal and adult sheep: studies of metabolic clearance rates, production rates, serum binding and thyroidal content relative to thyroxine.

Endocrinology. 97:1080, 1975.

-CHOPRA, I.J., WILLIAMS, D.E., ORGIAZZI J., SOLOMON, D.H.

Opposite effects of dexamethasone on serum concentrations of 3,3',5'-triiodothyronine and 3,3',5 triiodothyronine.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 41:911, 1975.

-CHOPRA, I.J., CRANDALL, B.F.

Thyroid hormones and thyrotropin in amniotic fluid.

New. Engl. J. Med. 293:740, 1975.

-CHOPRA , I.J.

An assesment of daily production and significance of thyroidal secretion of 3,3',5'triiodothyronine (reverse T_3) in man.

J. Clin. Invest. 58:32, 1976.

-CHOPRA, I.J.

Extrathyroidal conversion of T_4 to T_3 in vitro: evidence that reverse T_3 is a potent inhibitor of T_3 production
Clin. Res. 24:426, 1976.

-CHOPRA, I.J., CARLSON, H.E., SOLOMON, D.H.

Comparison of TSH-suppressive effects of various thyroid hormones in vitro.

Clin. Res. 24:270, 1976.

-CHOPRA, I.J.

A study of extrathyroidal conversion of T_4 to T_3 in vitro.

Endocrinology. 101:453, 1977.

-CHOPRA, I.J., SOLOMON, D.H., CHOPRA, V., WU, S.Y., FISHER, D. NAKAMURA Y.

Pathways of metabolism of thyroid hormones.

Recent. Progress. Horm. Research. 34. pag 521. Grep R. (edt). Academic Press. New York. 1978.

-CHOPRA, I.J.

Sulfhydryl groups and the monodeiodination of thyroxine to triiodothyronine.

Science. 199:904, 1978.

-CHOPRA, I.J., GEOLA, F., SOLOMON, D.H., MACIEL, R.

3, 5-Diiodothyronine in health and disease: Studies by a radioimmunoassay.

- J. Clin. Endocrinol. Metab. 47:1198, 1978.
- CHOPRA, I.J., CHUA TECO, G., NGUYEN, A., SOLOMON, D.
In search of an inhibitor of thyroid hormone binding
to serum proteins in nonthyroid illnesses.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 49:63, 1979.
- CHOPRA, I.J., SOLOMON, D.H., HEPNER, G.H., MORGENSTEIN, A.
Misleading low free thyroid index and usefulness of re-
verse triiodothyronine measurement in non thyroidal ill-
nesses.
Ann. Intern. Medicin. 90:905, 1979.
- CHOPRA, I.J.
A radioimmunoassay for measurement of 3'Monoiodothyroni-
ne.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 51:117, 1980.
- CHOPRA, I.J., SOLOMON, D.H.
Activity of thyroxine and its deiodinated derivatives.
En "Endocrinology 1980" pg. 235. Cunnig, I.A., Funder
J.W., Mendelson F.A. (edt). Biomedical Press. Oxford 1980.
- CHOPRA, I.J., SOLOMON, D.H., CHUA TECO G.
Inhibition of hepatic outer ring monodeiodination of
thyroxine and 3,3',5'triiodothyronine by sodium salicy-
late.
Endocrinology. 106:1728, 1980.
- CLARK, R.E., SHIPLEY., R.A.
Thyroidal uptake of ^{131}I after iopanoic acid (telepaque)
in 74 subjects.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 17:1008, 1957.
- CLARK, J.L., CHO, S., RUBENSTEIN, A.H., STEINER, D.F.

Isolation of a proinsulin connecting peptide fragment
(C-peptide) from bovine and porcine pancreas.
Biochem. Biophys. Res. Comm. 35:456, 1969.

-COOPPAN, R., KOZAK, G.P.
Hyperthyroidism and diabetes mellitus.
Arch. Intern. Med. 140:370, 1980.

-CORCORAN, J.M., EASTMAN, C.J.
Measurement of 3' Monoiodothyronine in human serum.
Clinical. Endocrinol. 15:11, 1981.

-CORTESE, F., SCHENEIDER, A.V., SALVATORE, G.
Isopycnic centrifugation of thyroid iodoproteins: selectivity of endocytosis.
Europ. J. Biochem. 68:121, 1976.

-CROFT, C.J., PITT-RIVERS, R.
Radioautographic studies of the initial site of formation of protein-bound iodine in the rat thyroid gland.
Biochem. J. 118:311, 1970.

-CROUZAT, G., REYNES, G., LECUREUIL, M., BESNARD, J., CHOFFEL C.
Dosage radioimmunologique de la thyroxine ginding globulin serique chez les sujets euthyroidiens.
C. R. Acad. Sc. Paris. 285:1175, 1977.

-CROXSON, M.S., HALL, T.D., NICOLOFF, F.
Central inhibition of thyroid function by fasting.
Prog. Ann. Meet. Endocr. Soc. 58Th. p.98(Abst). 1976.

-CROXSON, M.S., IBBERTSON, H.K.
Low serum triiodothyronine and hypothyroidism in anorexia nervosa.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 44:167, 1977.

- DANIEL, J., POSTELLON, C., BECKER, D., FOLEY, T.
Alterations in triiodothyronine and reverse triiodothyronine concentrations in newly diagnosed patients with juvenile diabetes mellitus.
Diabetes. 27:498, 1978.
- DAVIS, P.J.
Factors affecting the determination of the serum protein bound iodine.
Am. J. Med. 40:918, 1966.
- DE GROOT, L.J., DAVIS, A.M.
Studies on the biosynthesis of iodotyrosines: a soluble thyroidal iodide-peroxidase tyrosine-iodase system.
Endocrinology. 70:492, 1962.
- DEME, D., GAVARET, J.M., POMMIER, J., NUNEZ, J.
Maximal number of hormonogenic iodotyrosine residues in thyroglobulin iodinated by thyroid peroxidase.
Europ. J. Biochem. 70:7, 1976.
- DISTEFANO, J.J., FISHER, D.A.
Peripheral distribution and metabolism of the thyroid hormones.
En "The thyroid: Physiology and treatment of disease"
pg. 47. Hersmann, J.M and Bray, G.A (edt). Pergamo-Press Oxford. 1979.
- DIXON, J., ACRES, S.
The inability to demonstrate the nonribosomal biosynthesis of thyrotropin releasing hormone in hypothalamic tissue.
Fed. Proc. 34:658, 1975.
- DOLE, V.P.

- A relation between non-sterified fatty acids in plasma and the metabolism of glucose.
J. Clin. Invest. 35:150, 1956.
- DONIACH, I., LOGOTHETOPOULOS, J.
Radioautography of inorganic iodide in the thyroid.
J. Endocr. 13:65, 1965.
- DOUGHERTY, M., AFASABI, M., KERSHNAR, A., VALENTA, L.
Endocrine functions in diabetes mellitus.
Diabetes. 27:474, 1978.
- DUCASSON, D., RASHEMI, M., BRENDL, A., GASPAROUX, S.
Dosage radioimmunologique de la "thyroxin-binding-globulin" TBG.
Pathologie et Biologie. 28:168, 1980.
- DUNTAS, L., GRAU, R., KERNER, W., LOOS, V.
Studies in peripheral thyroid hormone conversion during treatment of diabetic coma.
Acta. Endocrinol. supp 234:25, 1980.
- EDELHOCH, H.
The structure of thyroglobulin and its role in iodination.
Recent. Prog. Horm. Res. 21:1, 1965.
- EDELHOCH, H., CARLOMAGNO, M.S., SALVATORE G.
Iodine and structure of thyroglobulin.
Arch. Biochem. Biophys. 134:264, 1969.
- EINHORN, J., LARSSON, L.
Studies on the effect of thyrotropin on human thyroid function.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 19:28, 1959.

-EISENSTEIN, Z., HAGG, S., VAGENAKIS, A., FANG, S., RANSIL, B.
BURGER, A.

Effect of starvation on the production and peripheral
metabolism of 3,3,5'triiodothyronine in euthyroid obe-
se subjects.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 47:889, 1978.

-EKHOLM, R., STRANDBERG, V.

Studies on the protein in the guinea pig thyroid.

J. Ultrastruct. Res. 16:181, 1966.

-EKHOLM, R., ENGSTROM, G., ERICSON, L.

Exocytosis of protein into the thyroid follicle lumen:
an early effect of TSH.

Endocrinology. 97:337, 1975.

-EKHOLM, R., ERICSON, L., ENGSTROM, G.

Thyroglobulin exocytosis and iodination. En "Seventh
International thyroid conference". Abstract 52.

Excerpta Medica. Boston 1975.

-ENGLER, D., BURBER, A.G.

A radioimmunoassay for 3,5'diiodothyronine (3,5-T₂) in
human serum.

60th Annual Meeting of the Endocrine society. Abstract
82. 1978.

-EPSTEIN Y., UDASSIN, R., SACK, J.

Serum 3,5,3'triiodothyronine and 3,3,5'triiodothyronine
concentrations during acute heat load.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 49:677, 1979.

-ESCOBAR DEL REY, F., MONRREAL DE ESCOBAR, G.

The effect of propylthiouracil, methylthiouracil and
thiouracil on the peripheral metabolism of L-thyroxine

in thyroidectomised L-thyroxine maintained rats.
Endocrinology. 69:456, 1961.

-ESCOBAR DEL REY, F., MONRREAL DE ESCOBAR, G., GARCIA M.,
MOURITZ, J.

Increased secretion of thyrotrophic hormone in rats with
depressed peripheral deiodination of thyroid hormone and
a normal or high plasma P.B.I.
Endocrinology. 71:859, 1962.

-ETO, S., WOOD, J., HUTCHINS, M.

Pituitary ⁴⁵Ca uptake and release of ACTH, GH and TSH.
Am. J. Physiol. 226:1315, 1974.

-FABER, O.K., BINDER, C.

C-peptide response to glucagon. A test for residual beta-
cell function in diabetes mellitus.
Diabetes. 26:605, 1977.

-FABER, O.K., HAGEN, C., BINDER, C., MARKUSSEN, N. NAITHANI, V.

Kinetics of human connecting peptide in normal and diabe-
tic subjects.
J.Clin. Invest. 62:197, 1978.

-FABER, J., KIRKEGAARD, C., LUMHOLTZ, I.B., NIELSEN, K.S. FRIIS

Measurement of serum 3,5'Diiodothyronine and 3,3'Diiodo-
thyronine concentrations in normal subjects and in pati-
ents with thyroid and nonthyroid disease: Studies of-
3,5'Diiodothyronine metabolism.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 48:611, 1979.

-FABER, J., FRIIS, T., KIRKEGAARD, C.

Serum T₄, T₃ and reverse T₃ during treatment with propa-
nolol in hyperthyroidism, L-T₄ treated myxedema and nor-
mal man.

Horm. Metab. Res. 11:34, 1979.

-FAJANS, S.S., CONN, J.W.

Early recognition of diabetes mellitus.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 82:208, 1959.

-FALCONER, D.S., DUNCAN, L.J., SMITH D.

A stadistical and genetical study of diabetes.
Ann. Hum. Genet. Lond. 34:347, 1971.

-FEDERMAN, D.D., ROBBINS, J., RALL, L.

Effects of methyltestosterone on thyroid function, thyroxine metabolism and thyroxine binding protein.
J. Clin. Invest. 37:1024, 1958.

-FEELY, L., ISLES, T.

Screening for thyroid dysfunction in diabetics.
Brit. Med. Jour. 1:1678, 1979.

-FELTS, J.H., MESCHAN, I., ODDIE, T.H.

Assay of thyroid function in diabetes mellitus.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 19:330, 1959.

-FISHER, D.A., DUSSAULT, J.H., HOBERL, C.J., LAM, R.W.

Serum and thyroid gland triiodothyronine in the human fetus.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 36:397, 1973.

-FISCHER, A.G., SCHULZ, A.R., OLINER, L.

Distribution of monoamine oxidase in the thyroid gland.
Endocrinology 82:1098, 1968.

-FISCHER, A.G., LEE, H.

Xantine oxidase from bovine thyroid glands.
Life Sci. 12:267, 1973.

- FISHER, D.A., ODELL, W.D.
Acute release of thyrotropin in the newborn.
J. Clin. Invest. 48:1670, 1969.
- FISHER, D.A., ODDIE, T.H., THOMPSON, C.S.
Thyroidal thyronine and non-thyronine iodine secretion
in euthyroid subjects.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 33:647, 1971.
- FISHER, D.A., KLEIN, A.
Thyroid development and disorders of thyroid function
in the new born.
New. Engl. J. Med. 304:702, 1981.
- FISHMAN, N., HUANG, Y., TERGIS, D.
Relation of triiodothyronine and reverse triiodothyro-
nine administrations in rats to hepatic L-triiodothyro-
nine amino-transferase activity.
Endocrinology. 100:1055, 1977.
- FLOCK, E.V., BOLLMAN, J.L., GRINDLAY, J.H.
3,3'-Diiodothyronine, a metabolite of 3,5,3'-triiodothy-
ronine.
Proc. Mayo. Clin. 35:75, 1960.
- FLOCK, E.V., BOLLMAN, J.L., GRINDLAY, J.H.
Conjugates of triiodothyronine and its metabolites.
Endocrinology 67:419, 1960.
- FOLKERS, K., ENZMANN, F., BOLER, J.
Discovery of modification of the synthetic tripeptide
sequence of the thyrotropin releasing hormone having
activity.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 37:123, 1969.

- FORMISANO, S., LAMAS, L., VIGNAL, A., CORTESE, F., SCHNEIDER, A.
Composition en acides amines iodes de la thyroglobuline
de rat de teneur variable on iode total, et de ses frac-
tions separees par ultracentrifugation isophychnique.
C. R. Soc. Biol. 169:60, 1975.
- FUKUCHI, M., INOUE, T., ABE, H., KUMAHARA, Y.
Thyrotropin in human fetal pituitaries.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 31:565, 1970.
- FUKUDA, H., YASUDA, N., GREER, M.
Acute effects of thyroxine, triiodothyronine and iodide
on thyrotropin secretion.
Endocrinology. 97:924, 1975.
- FUKUDA H., YASUDA, N., GREER, M., KUTAS, M., GREER, S.
Changes in plasma thyroxine triiodothyronine and TSH
during adaptation to iodine deficiency in the rat.
Endocrinology. 97:307, 1975.
- GALEAZZI, R., BURGER, A.
The metabolism of 3,3'-Diiodothyronine in man.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 50:148, 1980
- GALTON, V.A.
The physiological role of thyroid hormone metabolism.
En "Recent advances in endocrinology" pg.181. James V.
(edt). Churchill. London. 1968.
- GALTON. V.A.
Thyroid Research. Pg.251. Robbins J., Braverman L.E.
Excerpta Med. Found. Amsterdam, 1976.
- GAMSTEDT, A., JARNEROR, G., KAGEDAL, B.
Corticosteroids and thyroid function.

Acta. Med. Scand. 205:379, 1979.

-GANZ, K., KOZAK, P.

Diabetes mellitus and primary hypothyroidism.

Arch. Intern. Med. 134:430, 1974.

-GARDNER, D., KAPLAN, M., STANLEY, C.

The effect of triiodothyronine replacement on the metabolic and pituitary responses to starvation.

N. Engl. J. Med. 300:579, 1979.

-GAVIN, L., RAPOPORT, B., HAMMON, M., CAVALIERI, R.

Variable serum reverse T_3 and decreased T_3 concentration in non thyroidal systemic illness.

Clin. Res. 24:272, 1976.

-GAVIN? L., CASTLE, J., McMAHON, F., MARTIN, P., HAMMOND, H.
CAVALIER, R.

Extrathyroidal conversion of thyroxine to 3,3',5'-triiodothyronine (reverse T_3) and to 3,5,3'-triiodothyronine in humans.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 44:733, 1977.

-GEFFNER, D., AZUKIZAWA, M., HERSHMAN, J.

Propylthiouracil blocks extrathyroidal conversion of thyroxine to triiodothyronine and augments thyrotropin secretion in man.

J. Clin. Invest. 55:224, 1975.

-GEISTHOVEL, W., PERSCHKE, B., HEHRMANN, R., KODDING, R.

Influence of myocardial infarction on plasma levels of T_4 , T_3 , rT_3 and TSH.

Acta Endocrinol. 82. supp.204. Abst.34. 1976.

-GEOLA, F., CHOPRA, I.J., SOLOMON, D.H., MACIEL, R.M.

Metabolic clearance and production rates of 3,5'Diiodo-
thyronine and 3,3'Diiodothyronine in man.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 48:297, 1979.

-GEOLA, F. CHOPRA, I.J., GEFFNER, D.

Patterns of 3,3,5 triiodothyronine monodeiodination in
hypothyroidism and nonthyroid illness.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 50:336, 1980.

-GERSHENGORN, M.C., LARSEN, P.R., ROBBINS, J.

Radioimmunoassay for serum thyroxine-binding-globulin:
results in normal subjects and in patients with hepato-
cellular carcinoma.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 42:907, 1976.

-GILMAN A.G., RALL, T.W.

Factors influencing adenosine 3,5'phosphate accumulation
in bovine thyroid slices.
J. Biol. Chem. 243:5867, 1966.

-GLINOER, D., FERNANDEZ-DEVILLE, M., ERMANS, A.M.

Use of direct thyroxine-binding globulin measurement in
the evaluation of thyroid function.
J. Endocr. Invest. 1:329, 1978.

-GLINOER, D., DELANGE, F., BOURDOUX, P., FERNANDEZ-DEVILLE, M
LAGASSE, R., ERMANS, A.M.

Relations between direct measurement of free T_4 and free
 T_4 index calculated from TBG.
En "International Symposium on free thyroid hormones"
Ekins, R., Faglia P (Edt). Excerpta Medica. 1979.

-GOLDFINE, I.D., SMITH, G.J., SIMONS, C.G., INGBAR, S.H.,
JORGENSEN, E.C.

Activities of thyroid hormones and related compounds in

an in vitro thymocyte assay.
J. Biol. Chem. 251:4233, 1976.

- GORDON, A.H., GROSS, J., O'CONNOR, D., PITT-RIVERS, R.
Nature of the circulating thyroid hormone plasma protein
complex.
Nature. 169:19, 1952.
- GRASWER, L.A., PILDES, R.S., HORWITZ, D.L.
Control of juvenile diabetes mellitus and its relations
to endogenous insulin secretion as measured by C-peptide
immunoreactivity.
J. Pediatrics. 90:42, 1977.
- GRANT, G., VALE, W., GUILLEMIN, R.
Interaction of thyrotropin releasing factor with membra-
ne receptors of pituitary cells,
Bioch. Biophys. Res. Commun. 46:28, 1972.
- GRAY, R.S., IRVINE, W.J., TOFT, A.D., SETH, J., CAMERON H.D.
CLARKE, B.F.
Unrecognized thyroid failure in diabetes mellitus
J. Clin. Lab. Immunol. 2:221, 1979.
- GRAY, R.S., BORSEY, D.Q., SETH, J., HERD, R., BROWN, N.
Prevalence of subclinical thyroid failure in insulin
dependent diabetes.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 50:1034, 1980.
- GRAY, R.S., HERD, R., CLARKE, B.
The clinical features of diabetes with coexisting auto-
immune thyroid disease.
Diabetologia. 20:602, 1981.

-GRAYSON, R.R.

Factors which influence the radioactive iodine thyroidal uptake test.

Am.J.Med. 28:397, 1960.

-GREEN, W.L.

En "Thyroid research". P.239-244.

Robbins?, Braverman, L.E. (Edt)

Excerpta Med. Amsterdam 1976.

-GREENBERG, A.H., CZERNICHOW, P., REBA R.C., TYSON, J., BLIZZARD

Observations on the maturation of thyroid function in early fetal life.

J.Clin. Invest. 49:1790, 1970.

-GREER, M.A., ALLEN, C.F., TORRESANY, J., ROQUES, M., LISSI-TZKY, S.

TSH stimulation of iodothyronine formation in prelabeled thyroglobulin of hypophysectomized rats.

Endocrinology. 94:1224, 1974.

-GREER, M.A., PANTON, A., GREER, S.E.

The effect of iodine deficiency on thyroid function in the infant rat.

Metabolism. 24:1391, 1975.

-GROSS, J., PITT-RIVERS, R.

The identification of 3,5,3'-triiodothyronine in human plasma.

Lancet I:439, 1952.

-GROSS, J., PITT-RIVERS, R.

Thyroid hormone physiology and biochemistry: triiodothyronine in relation to thyroid physiology.

Recent. Prog. Horm. Res. 10:109, 1954.

-GUERIN, M., TUBIANA, M.

Resultats du dosage des proteines vectrices de l'hormone thyroïdienne (TBG et TBPA) chez les hyperthyroïdiens et les cancéreux

Ann. Endocr. 5:475, 1964.

-HAGG, S., POPTZ, M., INGBAR, S.H.

Abstracts of 54th meeting of the American Thyroid Association. p. T-20. September. Portland 1978.

-HALMI N.S.

Regulation of rat thyroid in short term iodine deficiency.

Endocrinology 54:216, 1954.

-HALMI, N.S., STUELKE, R.G.

Problems of thyroid self-regulation.

Metabolism 5:646, 1956.

-HALMI, N.S., GRANNER, D.K., DOUGHMAN, P.J., PETERS, B.H., MULLER, G.

Biphasic effect of TSH on thyroidal iodide collection in rats.

Endocrinology. 67:70, 1960.

-HAMADA, S., NAKAGAWA, T., MORI, T., TORIZUKA, K.

Re-evaluation of thyroxine binding and free thyroxine in human serum by paper electrophoresis and equilibrium dialysis and a new free thyroxine index.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 31:166, 1970.

-HAMOLSKY, M.W., STEIN, M., FREEDBERG, A.S.

The thyroid hormone plasma protein complex in man. II A new in vitro method for study of "uptake" of labeled hormonal components by human erythrocytes.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 17:33, 1957.

- HAMWI, G.J., SKILLMAN, T.G., KRUGER, F.A., FREEDY, L.R.
The effects of chlorpropamide on endocrine function in patients with diabetes mellitus and its affects in other endocrine disorders.
Ann. N. Y. Acad. Soc. 74:1003, 1959.
- HARINGTON, C.R., BARGER, G.
Chemistry of thyroxine. III Constitution and synthesis of thyroxine.
Biochem. J. 21:169, 1927.
- HARINGTON, C.R., PITT-RIVERS, R.
The chemical conversion of diiodotyrosine into thyroxine
Biochem. J. 39:157, 1945.
- HARRIS, A.R., FANG, S.L., VAGENAKIS, A.G., BRAVERMAN, L.E.
Effect of starvation nutriment replacement and hypothyroidism on in vitro hepatic T_4 to T_3 conversion in the rat.
Metabolism. 27:1680, 1978.
- HARVEY, R.,
Serum thyroxine and thyroxine binding globulin in seriously ill patients.
Lancet I:208, 1971.
- HAVARD, C.W.
The thyroid and ageing. En " Clinics in Endocrinology and metabolism" pp.163. V. 10. n° 1. Saunders. London 1981.
- HECHT, A., GERSHBERG, H.
Diabetes mellitus and primary hypothyroidism.
Metabolism. 17:108, 1968.

- HERLE, A.J., YOUNG, R.J., FISHER, D.A., ULLER, R.P., BRINKMAN C.
Intra-uterine treatment of a hypothyroid fetus
J. Clin. Endocr. Metab. 40:474, 1975.
- HERRMANN, J., RUSCHE, H.J., KROLL, H.J.
Free triiodothyronine T_3 and thyroxine T_4 serum levels
in old age.
Horm. Metab. Res. 6:239, 1974.
- HERRMANN, J., HEINEN, E., KROLL, J.H., RUDORFF, K.H., KRUS-
KEMPER, H.L.
Low T_3 syndrome in old age. En "The low T_3 syndrome "
pp. 249. Hesch R.D (Edt) Academic Press. New York 1981 .
- HERSHMAN J.M., CRAANE, T.J., COLWELL, J.A.
Effect of sulfonylurea drugs on the binding of triiodo-
thyronine and thyroxine to thyroxine binding globulin.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 28:1605, 1968.
- HESCH, R., GATZ, J., PAPE, J., SCHMIDT, E., MUHLEN, A.
Total and free triiodothyronine and thyroxine binding
globulin concentration in alderly human persons.
Eur. J. Clin. Invest. 6:139, 1976.
- HESCH, R., GATZ, J., McINTOSHCH, S., JANZEN, J., HEHRMANN R.
Radioimmunoassay of thyroxine-binding globulin in human
plasma.
Clin. Chim. Acta. 70:33, 1976.
- HESCH, R., GATZ, J., JUPPNER, H.
TBG-dependency of age related variations of thyroxine
and triiodothyronine.
Horm. Metab. Res. 9:141, 1977.

-HESCH, R.D.

Conversion of thyroxine: the central process for thyroid hormone action.

En " The low T_3 syndrome " pp. 1. Hesch. R. D (Edt).
Academic Press. London 1981.

-HEYMA, P., LARKINS, R.G., HIGGENBOTHAM, L.

D-propanolol and DL-propranolol both decrease conversion of L-thyroxine to L-triiodothyronine.
Brit. Med. J. 3:24, 1980.

-HOLHOLM, J., SKOVTED, L., SIERSSBAEK, K.

Age dependent changes in iodine metabolism and thyroid function.
Acta. Endocrinol. 79:60, 1975.

-HOSOYA, T., KONDO, Y., UI, N.

Peroxidase activity in thyroid gland and partial purification of the enzyme.
J. Biochem. 52:180, 1962.

-HOW, A.S., KHIR, A.N., BEWSHER, P.

The effect of atenolol on serum thyroid hormones in hyperthyroid patients.
Clin. Endocrinol. 13:299, 1980.

-HOWORTH, P., WARD, R.

The free thyroxine index as a test of thyroid function of first choice.
J. Clin. Pathol. 25:259, 1972.

-HUNTON, R. B., WELLS, M. V., SKIPPER, E.W.

Hypothyroidism in diabetics treated with sulphonylurea.
Lancet II:449, 1965.

- IGO, R.P., MAHONEY, C.P., MACKLER, B.
Studies of the biosynthesis of thyroxine.
J. Biol. Chem. 239:1893, 1964.
- INADA, M., STERLING, K.
Thyroxine turnover and transport in Laennec's cirrhosis
of the liver
J. Clin. Invest. 46:1275, 1967.
- INADA, M., OKABE, J., KAZAMA, Y., TAKAYAMA, H., NAKAGAWA, T.,
TORIZUKA, K.
Thyroxine turnover and transport in diabetes mellitus.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 36:590, 1973.
- INADA, M., KASAGI, K.
Estimation of thyroxine and triiodothyronine distribu-
tion and of the conversion rate of thyroxine to triio-
dothyronine in man.
J. Clin. Invest. 55:1337, 1975.
- INGBAR, S.H., FREINKEL, N.
Simultaneous stimulation of rates of thyroxine degradation
and thyroid hormone synthesis.
J. Clin. Invest. 34:808, 1955.
- INGBAR, S.H.
Prealbumin: a thyroxine binding protein of human serum
Endocrinology. 63:256, 1958.
- INGBAR, S.H.
Autoregulation of the thyroid response to iodine excess
and depletion.
Mayo. Clin. Proc. 47:814, 1972.

-INGBAR. S.H., BORGES, M.

Peripheral metabolism of the thyroid hormones.
En "International Symposium on free thyroid hormones".
pp 17. Ekins R, Faglia G. (Edt). Excerpta Medica . Amsterdam. 1979.

-INGENBLEEK, Y., BECKERS, C.

Triiodothyronine and thyroid stimulating hormone in protein caloric malnutrition in infants.
Lancet. II:845, 1975.

-ISAAC, R.M., HAYEK, A., STANDEFER, J., EATON, R.P.

Reverse triiodothyronine to triiodothyronine ratio and gestational age.
J. Pediat. 94:477, 1979.

-IZUMI, M., LARSEN, P.R.

Triiodothyronine, thyroxine and iodine in purified thyroglobulin from patients with Graves' Disease.
J. Clin. Invest. 59:1105, 1977.

-JANNI, A., D'AZZO, G., CRAXI, A., MAROZZI, P., LIPUMA, M., PINZILLO, G.

Clinical effects of low T_3 on liver function.
En "The low T_3 syndrome" pp. 171. Hesck R.D (edt)
New York 1981.

-JENNINGS, A.S., FERGUSON, D.C., UTIGER, R.D.

Regulation of the conversion of thyroxine to triiodothyronine in the perfused rat liver.
J. Clin. Invest. 65:728, 1980.

-JONCKHHEER, M.H., BLOCKX, P., BROECKKAERT, I.

Low T_3 syndrome in patients chronically treated with an iodine-containing drug, amiodarone.
Clin. Endocrinol. 9:27, 1978.

- JONES, S.L., VAN MIDDLESWORTH, L.
Normal I¹³¹ L-thyroxine metabolism in the presence of potassium perchlorate and interrupted by propylthiouracil.
Endocrinology 67:855, 1960.
- JONES, M.K., JOHN, R., JONES, G.R.
The effect of oxprenolol, acebutolol and propranolol on thyroid hormones in hyperthyroid subjects.
Clin. Endocrinol. 13:343, 1980.
- JOSLIN, E.P.
The treatment of diabetes mellitus. pp. 641. Lea and Febiger (edt). Philadelphia, 1959.
- KALLNER, G., LJUNGGREN, J., TRYSELIUS, M.
The effect of propranolol on serum levels of T₄, T₃ and reverse T₃ in hyperthyroidism.
Acta. Med. Escand. 208:35, 1978.
- KANEKO, T., ZOR, U., FIELD, J.B.
Thyroid stimulating hormone and prostaglandin E₁ stimulation of cyclic 3', 5'-adenosine monophosphate in thyroid slices.
Science. 163:1062, 1969.
- KAPLAN, M., SCHIMMEL, M., UTIGER, R.
Changes in serum 3,3',5'-triiodothyronine concentrations with altered thyroid hormone secretion and metabolism.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 45:447, 1977.
- KAPLAN, M.M., UTIGER, R.D.
Iodothyronine metabolism in rat liver homogenates.
J. Clin. Invest. 61:459, 1978.

-KAPLAN, M.M.

Subcellular alterations causing reduced hepatic thyroxine
5' monodeiodinase activity in fasted rats.
Endocrinology 104:58, 1979.

-KAPLAN, M.M.

Thyroxine 5' monodeiodination in rat anterior pituitary
homogenates.
Endocrinology 106: 567, 1980.

-KAPTEIN, E., GRIEB, D., SPENCER, C., WHEELER, W., NICILOF, J

Thyroxine metabolism in the low thyroxine state of critical
nonthyroidal illnesses.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 53:764, 1981.

-KATZ, A.I., EMMANOUEL, D.S., LINDHEIMER, M.D.

Thyroid hormone and the kidney.
Nephron. 15:223, 1975.

-KEMMLER, W., PETERSON, J.D., STEINER, D.

Studies on the conversion of proinsulin to insulin.
I. Conversion in vitro with thrypsin and carboxypeptidase B.
J. Biol. Chem. 246,6786, 1971.

-KENDALL, E.C.

The isolation in crystalline form of the compound containing
iodine which occurs in the thyroid.
J. Am. Med. Ass. 64:2042, 1915.

-KLEBANOFF, S.J., YIP, C., KESSLES, D.

The iodination of tyrosine by beef thyroid preparations.
Biochem. Biophys. Acta. 58:563, 1962.

- KLEIN, A. H., HOBEL, C.J., SACK, L., FISHER, D.A.
Effect of intraamniotic fluid thyroxine injection on fetal serum and amniotic fluid iodothyronine concentrations.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 47:1034, 1978.
- KLEINMANN, R.E., VAGENAKIS, A.G., BRAVERMAN, L.E.
The effect of iopanoic acid on the regulation of thyrotropin secretion in euthyroid subjects.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 51:399, 1980.
- KOBAYASKI, I., GREER, M.A.
Studies on the enzymatic hydrolysis of peptide-bound iodoamino acids.
Endocrinology 88:309, 1971.
- KOSOWICZ, J., MALCZEWSKA, B., CZEKALSK, S.
Serum reverse triiodothyronine in chronic renal failure.
Nephron 26:85, 1980.
- KOURIDES, i.A.
Pituitary thyrotropin secretion in thyroid disorders.
En "Thyroid today". V.3, n° 2 Oppenheimer J,H (Edt) 1980
- KOZAK, G.P.
Diabetes and other endocrinological disorders.
En " Joslin diabetes mellitus" pp. 671. Marble A., Whit P Bradley, R (Edt). Philadelphia. 1971.
- KUZUYA, H., BLIX, P.M., HORWITZ, D.L., STEINER, D.F., RUBENSTEIN, A.H.
Determination of free and total insulin and C-peptide in insulin treated diabetics.
Diabetes. 26:22, 1977.

- LARSEN, P.R.
Direct immunoassay of triiodothyronine in human serum.
J. Clin. Invest. 51:1939, 1972.
- LARSEN, P.R.
Triiodothyronine:review of recent studies of its physiology and pathophysiology in men.
Metabolism. 21:1073, 1972.
- LARSEN, P.R., DICK, T.E., MARKOWITZ, B.P., KAPLAN, M.M.
Inhibition of intrapituitary thyroxine to 3,5,3'triiodothyronine conversion presents the acute suppression of thyrotropin release by thyroxine in hypothyroid rats.
J. Clin. Invest. 64:117, 1979.
- LASSITER, W.E., STAMBURY, J.B.
The in vivo conversion of thyroxine to 3,5,3'triiodothyronine.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 18:903, 1958.
- LAURBERT, P.
T₄ and T₃ release from the perfused canine thyroid isolated in situ.
Acta Endocrinol. 83:105, 1976.
- LELOUP, J., FONTAINE, M.
Iodine metabolism in lower vertebrates.
Amer. N.Y. Acad. Sci. 86:316, 1960.
- LEONARD, J.L., ROSENBERG, I.N.
Subcellular distribution of thyroxine 5'deiodinase in the rat kidney. A plasma membrane location.
Endocrinology. 103:274, 1978.
- LEONARD, J.L., ROSENBERG, I.N.

Thyroxine 5'-deiodinase activity of rat kidney: observations on activation by thyols and inhibition by propylthiouracil.

Endocrinology. 103:2137, 1978.

-LEUY, R., MARSHALL, J., VELAYO, N.

Radioimmunoassay of human thyroxine binding globulin
J. Clin. Endocrinol. Metab. 32:372, 1971.

-LIEWENDAHL, K., HELENIUS, T.

Effect of fatty acids on thyroid function tests in vitro and in vivo.

Clin. Chim. Acta. 72:301, 1976.

-LIM, V.S., FANG, V.S., REFETOFF, S.

T₃ hypothyroidism in uremia: impaired T₄ to T₃ conversion.
Abstracts 6th International Congress of Nephrology. n° 636
1975.

-LIM, S.V., FANG, V.S., KATZ, A., REFETOFF, S.

Thyroid dysfunction in chronic renal failure.

J. Clin. Invest. 60:522, 1977.

-LINQUETTE, M., LEFEBVRE, J., FOURLIVINIE, J., WEMEAU, J.

Le syndrome de basse triiodothyronine.

Ann. d'Endocrinol. 39:303, 1978.

-LIPSON, A., NICKOLOFF, E.L., HSIUNG, T., KASECAMP, W.R., DREW, H.M., SHAKIR, R., WAGNER, H.N.

A study of age-dependent changes in thyroid function tests in adults.

J. Nucl. Med. 20:1124, 1979.

-LISSITZKY, S., ROQUES, M., TORRESANI, J., SIMON, C., BOUCHI-
LLOUX, S.

Iodination and biosynthesis of rat thyroglobulin.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 16:249, 1964.

-LIVERMORE, B., GAVIN, L., CASTLE, J.N., HAMMOND, M.E., CAVALLIERI, R.R.

Serum concentration metabolic clearance and turnover rates of triac in normal and athyreotic man.

Program. and Abstract of the 61th Annual Meeting of the Endocrine Society. Abst.76. pp 91. 1979.

-LJUNGGREN, J., FALKENBERG, C., SAVIDGE, G.

The influence of endogenous cortisol on the peripheral conversion of thyroxine in patients with acute myocardial infarction.

Act. Med. Escand. 205,267, 1979.

-LOOS, V., KERNER, W., MAIER, V., PFEIFFER, E.F.

Alterations in peripheral thyroid hormone conversion during treatment of diabetic coma.

Act. Endocrinol. supp.225, 368, 1979.

-LOOS, V., GRAU, R., DUNTAS, L., KECK, F.,

Alterations of thyroid hormone serum concentrations in diabetic coma, and in patients with insulinoma under the influence of somatostatic.

Act. Endocrinol. supp. 240, 5, 1981.

-LUTZ, J.H., GREGERMAN, R. J., SPAULDING, S.W.

Thyroxine binding proteins, free thyroxine and thyroxine turnover interrelationships during acute infectious illness in man.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 35:230,1972.

-LYBECK, H., LEPPALUOTO, J., WIRKKUNEN, P.

Suppression of TRH-mediated thyroïdal releasing hormone of I¹³¹ by a synthetic analog.
Neuroendocrinology 12:366, 1973.

-MAAYAN, M.L., INGBAR, S.H.

Acute depletion of thyroid ATP and pyridine nucleotides following injection of iodine in the rat.
Endocrinology 86:83, 1970.

-MADSBAD, S., LAURBER, P., VEEKE, J., ORSKOU, H., FABER, O.

Very early changes in circulating T₃ and rT₃ during development of metabolic derangement in diabetic patients.
Act. Med. Scand. 209:385, 1981.

-MAGUIRE, S.B., DENNEHY, A., CULLEN, M.J.

En "Thyroid research". pp 259-262. Robbins, J., Braverman, E. (Edt). Excerpta Med. Found. Amsterdam. 1979.

-MAIER, V., PFEIFFER, E.

Alterations in peripheral thyroid hormone conversion during treatment of diabetic coma.
Acta Endocrinol. suppl. 225. Abst.368, 1979.

-MAROZZI, P., D'AZZO, G., LI PUMA M., FICOLA, V., JANNI A., GRECO, J.

Effects of low T₃ on liver function. Em "International Symposium on free thyroid hormones". pp 286.
Excerpta Medica. Amsterdam 1978.

-McGAVACK, T. H., SEEGER, W.

Status of thyroid gland after age 50.
Metabolism. 8:136, 1959.

-McLARTY, D., RATCLIFFE, W., Mc COLL, K., STONE, D.

Thyroid hormone levels and prognosis in patients with se-

rious non-thyroidal illness.
Lancet 11:275, 1975.

-McQUILLAN, M.T., TRIKOJUS, V.M

Thyroglobulin. En "Glycoproteins". Their compositio, struc-
ture and function, Pp 926. Gottshald, A (Edt). New York
1972.

-MEINHOLD, H., WENZEL, K.W., SCHURNBRAND, P.Z.

Radioimmunoassay of 3,3',5' triiodo-L-thyronine (reverse T_3)
in human serum and its application in different thyroid
states.

Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 13:571, 1975.

-MELANI, F., RUBENSTEIN, A.H., OYER, P.E., STEINER, D.F.

Identification of proinsulin and C-peptide in human se-
rum by a specific immunoassay.

Proc. Natl. Acad. Sci. 67:148, 1970.

-MERIMEE, T.J., FINEBERG, E.S.

Starvation-induced alterations of circulating thyroid
hormone concentrations in man.

Metabolism. 25:79, 1976.

-MILER, W.L., DULIN, W.E.

Orinase a new oral hypoglycemic compound.

Science. 123:584, 1956.

-MIROUZE, J., JAFFIOL, C., SELAM, J.L., BALDET, L., MENDOZA E

The changes in T_4 -deiodination to T_3 and rT_3 during con-
trol of ketotic diabetics with continuous insulin infusion.

Fourteenth Annual Meeting of the European Association for
Study of Diabetes. Abst. 236. Zagreb. 1978.

-MITCHELL, M.L.

Resin uptake of radiothyroxine in sera from non-pregnant and pregnant woman.

J. Clin. Endocr. Metab. 18:1437, 1958.

-MITNICK, M., REICHLIN, S.

Enzymatic synthesis of thyrotropin releasing hormone (TRH) by hypothalamic "TRH synthetase".

Endocrinology 91:1145, 1972.

-MIYAI, K., YAMAMOTO, T., AZUKIZAWA, M., ISHIBASHI, K., KUMAHARA, Y.

Serum thyroid hormones and thyrotropin in anorexia nervosa.

J. Clin. Endocr. Metab. 40:334, 1975.

-MOLHOLM-HANSEN, J., SKOUSTED, L., SIERSSBAEK-NIELSEN, K.

Age dependent changes in iodine metabolism and thyroid function.

Acta. Endocrinol. 79:60, 1975.

-MONRREALE DE ESCOBAR, G., ESCOBAR DEL REY, F.

Extrathyroid effects of some antithyroid drugs and their metabolic consequence.

Recent. Prog. Horm. Res. 21:87, 1967.

-MOORE, W.V., WOLFF, J.

Binding of prostaglandin E_1 to beef thyroid membranes.

J. Biol. Chem. 248:5705, 1973.

-MOSHANG, T., PARKS, J.S., BAKER, L., VAIDYA, A., UTIGER R.D. BONGIOVANNI, A.M., SNYDER, P.J.

Low serum triiodothyronine in patients with anorexia nervosa.

J. Clin. Endocr. Metab. 40:470, 1975.

- MOSNY, D., HEINEN, E., HERRMANN, J., HAFNER, D.
The influence of streptozotocin induced diabetes mellitus on the conversion of T_4 to T_3 in rat liver microsomal fraction.
Acta. Endocrinol. suppl 96, 181, 1981.
- MÜNLHAUSER, I., SCHERNTHANER, G., PRAGER, R., MÜLLER, M.
Thyroid hormone abnormalities and metabolic control (HbA_{1c}) in type I and type II diabetes mellitus.
Acta. Endocrinol. suppl. 234, 24, 1980.
- MURCHISON, L.E., HOW, J., BEWSHER, P.
Comparison of propranolol and metoprolol in the management of hyperthyroidism.
Brit. J. Clin. Pharmacol. 8:581, 1979.
- MYANT, N. B.
Enterohepatic circulation of thyroxine in humans.
Clin. Sci. 15:551, 1956.
- NABARRO, J.D., MUSTAFFA, B.E., MORRIS, D.V., WALPORT, M.J.
Insulin deficient diabetes.
Diabetologia. 16:5, 1979-
- NADLER, D.J., YOUNG, B.A., LEBLOND, C.P., MITMAMER, B.
Elaboration of thyroglobulin in the thyroid follicle.
Endocrinology 74:333, 1964.
- NADLER, D.J.
Anatomical features. En "Handbook of Physiology"
Endocrinology, Sec VII. Cap 4. Greep, R.O., Astwood E.B (edt). Washington. 1974.
- NAEIJE, R., GOLSTEIN, J., CLAMECK, M., MEINHOL, D.H.

- A low T_3 syndrome in diabetic ketoacidosis.
Clinical Endocrinology 8:467, 1978.
- NAGATAKI, S., INGBAR, J.H.
Relation between qualitative and quantitative alterations
in thyroid hormone synthesis induced by varying doses of
iodide.
Endocrinology 74:731, 1964.
- NAGATAKI, S., UCHIMURA, H., MASUYAMA, Y., NAKAO, K.
Thyrotropin and thyroidal peroxidase activity
Endocrinology 92:363, 1973.
- NAKAGAWA, S., NAKAYAMA, H., SASAKI, T., YOSHIMOTO, K., YING, Y.
A simple method for the determination of serum free in-
sulin levels in insulin treated patients.
Diabetes 22:590, 1973.
- NAKAMURA, Y., CHOPRA, I.J., SOLOMON, D.H.
An assessment of the concentration of acetic acid and
propionic acid derivatives of 3,5,3'-triiodothyronine in
human serum.
J. Clin. Endocr. Metab. 46:91, 1978.
- NEUHANS, K., BAUMANN, G., WALSER, H.
Serum thyroxine and thyroxine binding proteins in chro-
nic renal failure without nephrosis.
J. Clin. Endocr. Metab. 41:395, 1975.
- NEVE, P., DUMONT, J.E.
Effect of in vitro of thyrotropin, cyclic 3',5'-AMP, di-
butyryl cyclic 3',5'-AMP, and prostaglandin E_1 on the ul-
trastructure of log thyroid slices.
Expl. Cell. Res. 63:285, 1970.

-NICOD, P., BURGER, A., STRAUCH, G., VAGENAKIS, A.G., BRAVERMAN, L.E.

The failure of physiologic doses of reverse T_3 to effect thyroid pituitary function in man.

J. Clin. Endocr. Metab. 43:487, 1976.

-NICOD, P., BURGER, A., STAEHELI, U., VALLOTON, M.B.

A radioimmunoassay for 3,3',5'-triiodo-L-thyronine in unextracted serum: method and clinical results.

J. Clin. Endocr. Metab. 42:823, 1976.

-NICOLOFF J.T., LOW J.C., DUSSAULT J.H., FISHER D.A.

Simultaneous measurements of thyroxine and triiodothyronine peripheral turnover kinetics in man.

J. Clin. Invest. 51:473, 1972.

-NILSSON O.R., LEVIN K., MELANDER A., PETTERSSON, V.

Opposed changes of 3,5,3'- T_3 and 3,3',5'- T_3 in patients with myocardial infarction.

Acta. Endocrinol. supp 204. Abst.32. 1976.

-NILSON, O.R., KARLBERG, B.E., KAGEDAL, B., TEGLER, L.

Non-selective and selective beta-adrenoceptor blocking agents in the treatment of hyperthyroidism.

Act. Med. Escand. 206:21, 1979.

-NOMURA, S., PITTMAN, C.S., CHAMBERS J.B., BUCK, M.W., SHIMUZU, T.

Reduced peripheral conversion of thyroxine to triiodothyronine in patients with hepatic cirrhosis.

J. Clin. Invest. 56:643, 1975.

-NULAIHQ, C., UTIGER, R.

Serum thyroxine binding globulin: determination by com-

petitive ligand-binding assay in thyroid disease and pregnancy.

Acta. Endocrinol. 85:314, 1977.

-NUNEZ, J., MAUCHAMP, J., MACCHIS, V., ROCHE, J.

Biosyntese in vitro d'hormones doublement marquees dans des coupes de Thyroide.

Biochem. Biophys. Acta. 107:247, 1965.

-ODDIE, T.H., FLANIGAN, W.J., FISHER, D.A.

Iodine and thyroxine metabolism in anephric patients receiving chronic peritoneal dialysis.

J. Clin. Endocr. Metab. 31:277, 1970.

-ODDIE, T.H., FISHER, D.A., DUSSAULT, J.H., THOMPSON, C.S.

Triiodothyronine turnover in euthyroid subjects.

J. Clin. Endocr. Metab. 33:653, 1971.

-ODELL, W.D., UTIGER, R.D., WILBER, J.F.

Estimation of the secretion rate of thyrotropin in man.

J. Clin. Invest 46:953, 1967.

-OHTAKI, S., MASHIMO, K., YAMAZAKI, I.

Hydrogen peroxide generating system in hog thyroid microsomes.

Biochem. Biophys. Acta. 292:825, 1973.

-OLSEN, T., LAURBERG, P., WEEKE, J.

Low serum triiodothyronine and high serum reverse triiodothyronine in old age: An effect of disease not age.

J. Clin. Endocr. Metab. 47:1111, 1978.

-ONAYA, T., SOLOMON, D.H., DAVIDSON, W.D.

Effect of chlorpromazine on thyrotropin stimulated endocytosis and glucose oxidation in canine thyroid slices.

Endocrinology 85:150, 1969

-ONAYA, T., SOLOMON, D.H.

Stimulation by prostaglandin E_1 of endocytosis and glucose oxidation in canine thyroid slices.

Endocrinology 86:423, 1970.

-OPPENHEIMER, J., SQUEF, R., SURKS, M.

Binding of thyroxine by serum proteins evaluated by equilibrium dialysis and electrophoretic techniques.

Alterations in nonthyroid illness.

J. Clin. Invest. 42:1769, 1963.

-OPPENHEIMER, J., WERNER, S.C.

Effect of prednisone on thyroxine binding proteins.

J. Clin. Endocr. Metab. 26:715, 1966.

-OPPENHEIMER, J., SURKS, M.I.

Nature of transport in plasma and metabolism of thyroid hormones. En "The thyroid" p. 52. Wernwer S.D., Ingbar S.H. (Edt). Harper and Row. New York 1971.

-OSORIO, C., JACKSON, D., GARTSIDE, J., GOOLDEN, A.

The uptake of I^{131} triiodothyronine by red cells in relation to the binding of thyroid hormones by plasma proteins.

Clin. Sci. 21:355, 1961

-PANGARO, L., BURMAN, K., WARTOFSKY, L., CAHNMANN, H., SMALL-RIDGE, R., O'BRIAN, J., WRIGHT, F., LATHAM, K.

Radioimmunoassay for 3,5 Diiodothyronine and evidence dependence on conversion from 3,5,3' triiodothyronine.

J. Clin. Endocr. Metab. 50:1075, 1980.

- PAPADOPOULOS, S.N., VAGENAKIS, A.G., MOSCHOS, A., BECHET, M.M
LISSITZKY, S.
A case of partial defect of the iodine trapping mechanism.
J. Clin. Endocr. Metab. 30:302, 1970.
- PAPAVASILION, S.S., MARTIAL, J.A., LATHAN, K.R.
Thyroid hormone-like action of 3,3',5'-triiodothyronine
and 3,3'-diiodothyronine.
J. Clin. Invest. 60:1230, 1977.
- PASTAN, I., WOLLMAN, S.H.
Colloid droplet formation in dog thyroid in vitro.
J. Cell. Biol. 35:262, 1968.
- PATO, I.
Tratamiento de la obesidad masiva con dieta hidrica.
Estudio de la funcion hormonal hipofisaria.
Tesis doctoral. Madrid 1981.
- PAVLOVIC-HOURNAC, M., RAPPAPORT, L., NUNEZ, J.
Action de la TSH sur la synthese de la thyroglobuline.
Bull. Soc. Chim. Biol. 49:1309, 1967.
- PEAKE, R.L., BALASUBRAMANIAN, K., DEISS, W.P.
Effect of reduced glutathione on the proteolysis of
intraparticulate and native thyroglobulin.
Biochem. Biophys. Acta. 148:689, 1967.
- PHIFER, E.F., SPICER, S.
Immunocytochemical and histologic demonstration of thy-
rotropic cells of the human adenohypophysis.
J. Clin. Endocr. Metab. 36:1210, 1973.
- PIERCE, J.G.
The sub-units of pituitary thyrotropin. Their relationship

to other glycoprotein hormones.
Endocrinology 89:1331, 1971.

-PITTMAN, C.S., CHAMBERS, J.B., READ, V.H.,
The estrathyroidal conversion rate of thyroxine to triiodothyronine in normal man.
J. Clin. Invest. 50:1187, 1971.

-PITTMAN, C.S., SUDA, A.K., CHAMBERS, J.B., Mc DANIEL, H.G.,
RAY, G.Y., PRESTON, B.K.
Abnormalities of thyroid hormone turnover in patients
with diabetes mellitus before and after insulin therapy.
J. Clin. Endocr. Metab. 48:854, 1979.

-PITTMAN, C.S., SUDA, A.K., CHAMBERS, J.B., RAY, G.Y.
Impaired 3,5,3' triiodothyronine production in diabetic
patients.
Metabolism 28:333, 1979.

-PITTMAN, C.S., SHMIZU, T., BURGER, A., CHAMBERS, J.B.
The nondeiodinative pathways of thyroxine metabolism.
3,5,3',5'-tetraiodothyroacetic acid turnover in normal
and fasting human subjects.
J. Clin. Endocr. Metab. 50:712, 1980.

-PITTMAN, C.S.
The effects of diabetes mellitus on thyroid physiology
En "Thyroid today". IV. no 4. Oppenheimer J.H (Edt) 1981.

-PITT-RIVERS, R., STAMBURY, J.B., RAPP, B.
Conversion of thyroxine to 3,5,3' triiodothyronine in vivo.
J. Clin. Endocr. Metab. 15:616, 1955.

- PITT-RIVERS, R.
Biosynthesis of the thyroid hormones.
Br. Med. Bull. 16:118, 1960.
- POIRIER, G., DE LEAN, A., PELLETIER, G.
Purification of adenohipophyseal plasma membranes and
properties of associated adenylate cyclase.
J. Biol. Chem. 249:316, 1974.
- POLYAK, R., ZVIAGINTSEV, V.
Response of the thyroid gland to experimental partial and
total pancreatectomy.
Bull. Exp. Biol. Med. 86:1588, 1978.
- POMMIER, J., DE PRAILAUNE, S., NUÑEZ, J.
Peroxydase particulaire thyroïdienne.
Biochimie. 54:483, 1972.
- PORTNAY, G.I., O'BRIAN, J.T., BUSH, J., VAGENAKIS, A.G.,
AZIZI, F., ARKY, R.A., INGBAR, S.H., BRAVERMAN, L.E.
The effect of starvation on the concentration and binding of
thyroxine and triiodotironine in serum and response to TRH.
J. Clin. Endocr. Metab. 39:191, 1974.
- PORTNAY, G.I., O'BRIAN, J.T., RUDOLPH, M., VAGENAKIS, A.G.,
AZIZI, F., ARKY, R.A., INGBAR, S.H.
Ann. Meet. Amer. Thyroid. Assoc. 50th. Abst. pp T-15 1974.
- RAMIREZ, G., JUBIZ, W., GUTH, C.T.
Thyroid abnormalities in renal failure: a study of 53
patients on chronic hemodialysis.
Ann. Intern. Med. 79:500, 1973.
- RAMIREZ, G., O'NEIL, W., JUBITZ, W.

Thyroid dysfunction in uremia.
Ann. Intern. Med. 84:672, 1976.

-RAMSDEN, D.B., BURR, W.A., BURNETT, D., PRINCE, H.P., BLACK, E
BRADWELLA, A.R., HOFFENBERG, R.

The assay of thyroxine-binding globulin.

En "International Symposium on free thyroid hormones"

Ekins, R., Faglia, G, Pennisi, F., Pinchera A (Edt).
pp 121. Excerpta Medica. 1979.

-RAOUP, A., GEISOW, M., O'GORMAN, P., MARSDEN, P., HOWORTH, P
A method for the preparation of human thyroxine-binding
globulin: its importance in the establishment of and
accurate and specific radioimmunoassay.
Clinic. Chimica. Acta. 104,25, 1980.

-RAPTIS, S., ROTHENBUCHNER, G., LOOS, J.B., SCHLEYER, M.,
PFEIFFER, F.

Insulin dependent diabetes mellitus and HGH, TSH in
serum following thyrotropin releasing factor.

Acta. Endocrinol. Suppl. 155. Abst. 182. 1971.

-RASMUSSEN. H.

Cell communication, calcium ion and cyclic adenosine
monophosphate.

Science 170:404, 1970.

-REFETOFF, S., ROBIN, N., ALPER, C.

Study of four new kindreds with inherited thyroxine-
binding globulin abnormalities.

J. Clin. Invest. 51:848, 1972.

-REFETOFF, S., MATALON, R., BIAGGI, M.

Metabolism of L-thyroxine and L-triiodothyronine by hu-
man fibroblasts in tissue culture: Evidence for cellular

binding proteins and conversion of T_4 to T_3 .
Endocrinology 91:934, 1972.

- REICHLIN, S., BOLLINGER, J., NEJAD, I., SULLIVAN, P.
Tissue thyroid hormone concentration of rat and man determined by radioimmunoassay: biologic significance.
Ment. Sinai. J. Med. N.Y. 40:502, 1973.
- REICHLIN, S., SAPERSTEIN, R., JACKSON, I., BOYD, A., PATEL, Y.
Hypothalamic hormones.
En "Annual review of physiology". V. 38. Knobil E. (Edt)
California. 1976.
- RIDGWAY, F., WEINTRAUB, B., MALOOF, F.
Metabolic clearance and production rates of human thyrotropin.
J. Clin. Invest. 53:895, 1974.
- ROBBINS, J., RALL, J.
Hormone transport in circulation. The interaction of thyroid hormones and protein in biological fluids.
Rec. Prog. Hormone. Res. 13:161, 1957.
- ROBBINS, J., RALL, J.E.
Proteins associated with the thyroid hormones.
Physiol. Rev. 40:415, 1960.
- ROCHE, J., LISSITZKY, S., MICHEL, R.
Sur la triiodothyronine, produit intermediaire de la Transformation de diiodothyronine en thyroxine.
Seanc. Acad. Sci. Paris. 234:997, 1952
- ROCHE, J., MICHEL, R., NUTTEZ, J.
On the metabolism of 3,3'-diiodothyronine and 3,3',5'-triiodothyronine.

Endocrinology. 65:402, 1959.

-RODESCH, F., BOGAERT, C., DUMONT, J.E.

Stimulation par l'hormone thyreotrope de la mobilisation
du calcium thyroidien.

C.R. Acad. Sci. 273:931, 1974.

-RCNCHI, E., BARABTANI, E., FUGAZA, F., MODIGNANI, R.

TSH pituitary response to TRH in diabetic patients.

Acta. Endocrinol. Supp. 243. Abst. 476, 1981.

-ROSEN, F., EZRIN, C.

Embryology of the thyrotroph.

J. Clin. Endocr. Metab. 26:1343, 1966.

-ROSENBERG, L.L., CAVALIERI, R.R.

Studies on thyroglobulin of hypophysectomized rats.

Sensitivity to the desegregating influences of alkali
and low ionic strength.

Endocrinology 75:776, 1964.

-ROSEMBLATT, S.

Thyroid hormones in uncontrolled diabetes mellitus.

J.A.M.A 240:2047, 1978.

-RUBENSTEIN, A.H., CLARK, J.L., MELANI, F., STEINER, D.F.

Secretion of proinsulin, C-peptide by pancreatic beta
cells and its circulation in blood.

Nature 224:697, 1969.

-RUBENSTEIN, A.H., BUTLER, U.R., WERNER, S.C.

Progressive decrease in serum triiodothyronine concen-
tration with human aging.

J. Clin. Endocr. Metab. 37:247, 1973.

- RUDOLPH, M., SAKURADA, T., VAGENAKIS, A.
Demonstration of sequential monodeiodination as the major pathway of iodothyronine metabolism.
Clin. Res. 24:429, 1976.
- RUDOLPH, M., SAKURADA, T., FANG, A.G., VAGENAKIS, A., BRAVERMAN, I., INGBAR, S.H.
Appearance of labeled metabolites in the serum of man after administration of labeled thyroxine, triiodothyronine and reverse triiodothyronine.
J. Clin. Endocr. Metab. 46:923, 1978.
- RUDORFF, K.H., HERRMANN, I., KROLL, H.J., RUSCHE, J., KRUSKENPER, H.
 T_4/T_3 turnover kinetics, TRH and TSH test, total and free T_4 and T_3 , TBG and reverse T_3 concentration in healthy and sick old subjects.
Acta. Endocrinol. Supp. 82, 33, 1976.
- RUDORFF, K.H., HERMANN, I., KRUSKEMPER, H.
Thyroxine binding globulin (TBG) in serum: comparison of radioimmunoassay with competitive ligand binding assay
Ann. Endocr. 5, 10, 1977.
- RUPP, J.J., DIGEORGE, A.M., PASCHKIS, K.E.
Hypothyroidism and diabetes mellitus.
Diabetes 4:393, 1965.
- SABERI, M., STERLING, F., UTIGER, R.
Reduction in extrathyroidal triiodothyronine production by propylthiouracil.
J. Clin. Invest. 55:218, 1975.
- SACK, J., MASHIACH, S., MARKAI, G., LUNENFELD, ...
Intra-amniotic thyroxine absorption by the premature hu-

man foetus.

Acta. Endocrinol. 90:361, 1979.

-SATO, S., SZEBO, M., KOWALSKI, K., BURKE, G.

Role of prostaglandin in thyrotropin action on thyroid.

Endocrinology 90:343, 1972.

-SAUNDERS, J., HALL, S., SONKSEN, P.

Thyroid hormones in insulin requiring diabetes before
and after treatment.

Diabetologia 15:29, 1978.

-SAWIN, C.T., CHOPRA, D., AZIZI, F., MANNIX, J.,

The ageing thyroid.

J.A.M.A 242:247, 1979.

-SCHADLOW, R.R., SURKS, M.I., SCHWARTZ, H.L., OPPENHEIMER, J.M

Specific triiodothyronine binding sites in the anterior
pituitary of the rat.

Science 176:1252, 1972.

-SCHALLY, A., BOWERS, C., REDDING, T.

Isolation of thyrotropin releasing factor (TRF) from
porcine hypothalamus.

Biochem. Biophys. Res. Commun. 25:165, 1966.

-SCHERNTHANER, G., SPONA, S., LUDWIG, H., BIEGLMAYER, CH.

Pituitary function in type I diabetes: abnormal growth
hormone response to thyrotropin releasing hormone.

Diabetologia 15:269, 1978.

-SCHIMMEL, M., UTIGER, R.D.

Thyroidal and peripheral production of thyroid hormones:
Review of recent findings and their clinical implications.

Ann. Intern. Med. 87:760, 1977.

- SCHMITT, B., AMOURETTI, M.
Fonction thyroïdienne chez le cirrhotique: bilan hormonal
chez 24 malades en descompensation oedemato-ascitique.
Nouv. Press. Med. 6:35, 1977.
- SCHMITZ, O., REIDARSSON, A.B., LAURBERG, P., WEEKE, J.
Triiodothyronones and carbohydrate metabolism in juvenile
diabetics.
Acta. Endocrinol. Supp 227,65, 1979.
- SCHUSSLER, G.C., SCHAFFNER H., KORN, F.
Increased serum thyroid hormone binding and decreased free
hormone in chronic active liver disease.
New. Engl. J. Med. 299:510, 1978.
- SEED, E.W., GOLDBERG, I.H.
Biosynthesis of thyroglobulin: relationship to RNA-templa-
te and precursor protein.
Proc. Nat. Acad. Sci. 51:275, 1963.
- SEEGERS, W., MC GAVACK, T.H., HAAR, H.O., ERK, V., SPELLEN B
Influence of the arylsulfonyleureas on thyroid function
in older diabetic men and women.
J. Am. Geriatr. Soc. 5:739, 1957.
- SELJELID, R.
Endocytosis in thyroid follicle cells. III. An electron
microscopic study of the cell surface and related struc-
ture.
J. Ultrast. Res. 18:1, 1967.
- SELJELID, R.
Thyroid lysosomes in health and disease.
En "Pathobiologie de les membranes celulares" pp. 325.
Trump D. Arstila A (Edt) Academic Press. New York 1975.

- SHAHWAN, M., SPATHS, G., FRY, P., MARKS, V.
Differences in pituitary and testicular function between
diabetic patients on insulin and oral anti-diabetic agents.
Diabetologia 15:13, 1978.
- SHAKESPEAR, R.A., BURKEC, W.
Renal excretion of T_3 and T_4
Proc. Int. Conf. Thyroid hormone metabolism.
Glasgow 1974.
- SHENKMAN, L., IMAI, Y., KATAOKA, K., HOLLANDER, C., WAN, L.,
TANG, S., AURISKIN, T.
Prostaglandins stimulate thyroid function in pregnant
women.
Science 184:81, 1974.
- SHEPARD, T.H.
Onset of function in the human fetal thyroid: biochemical
and radioautographic studies from organ culture.
J. Clin. Endocr. Metab. 27:945, 1967.
- SHERWIN, J.R., TONG, W.
Thyroidal autoregulation. Iodide induced suppression of
thyrotropin stimulated cyclic AMP production and iodating
activity in thyroid cells.
Biochem. Biophys. Acta. 404:30, 1975.
- SHISHIBA, Y, D., SOLOMON, D., DAVIDSON, W.D.
Comparison of the effect of thyrotropin and long-acting
thyroid stimulator on glucose oxidation and endocytosis
in canine thyroid slices.
Endocrinology 86:183, 1970.
- SILVA, J.E., LARSEN, P.R.

Contributions of plasma T_3 and local T_4 to T_3 monodeiodination to nuclear T_3 receptor saturation in pituitary, liver and kidney of hypothyroid rats.
J. Clin. Invest. 61:1247, 1978.

-SILVA, J.E., DICK, T.E., LARSEN, P.R.

The contribution of local tissue thyroxine monodeiodination to the nuclear 3,5,3'-triiodothyronine in pituitary, liver and kidney in euthyroid rats.
Endocrinology 103:1196, 1978.

-SILVERBERG, D.S., ULAN, R.A., FAWCETT, D.M.

Effects of chronic hemodialysis on thyroid function in chronic renal failure.
Can. Med. Assoc. J. 109:282, 1973.

-SKINNER, N.S., HAYES, R.L., HILL, S.R.

Studies on the use of chlorpropamide in patients with diabetes mellitus.
Ann. N.Y. Acad. Soc. 74:830, 1959.

-SMALLRIDGE, R.C., WARTOFSKY, L., DIMOND, R.C., BURMAN, K.D.

3,5'-Diiodothyronine and 3'-monoiodothyronine: development of radioimmunoassay and demonstration of in vivo peripheral conversion.
Program of 60th Annual Meeting of the Endocrine Society
Abstr. 102, 1978.

-SMALLRIDGE, R.C., WARTOFSKY, L., GREEN, B.J., MILLER, F.C.,
BURMAN, K.D.

3'-L-Monoiodothyronine: Development of a Radioimmunoassay and demonstration of in vivo conversion from 3,5'-diiodothyronine.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 48:32, 1979.

- SMALLRIDGE, R.C., BURMAN, K.D., SIMTH, C.E., LATHAM, K.R.,
WRIGHT, F.D., WARTOFSKY, L.
Metabolic clearance and production rates of 3-5'diiodo-
thyronine in hyperthyroidism and hypothyroidism in man.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 52:722, 1981.
- SNYDER, P.J., UTIGER, R.D.
Response to thyrotropin releasing hormone (TRH) in nor-
mal man.
J. Clin. Endocrino. Metab. 34:380, 1972.
- SNYDER, P.J., UTIGER, R.D.
Inhibition of thyrotropin response to thyrotropin relea-
sing hormone by small quantities of thyroid hormones.
J. Clin. Invest. 51:2077, 1972.
- SONKSEN, P.H., SAUNDERS, J., HALL, E.H.
Thyroid hormones in insulin requiring diabetes before
and after treatment.
Diabetologia 13:433, 1977.
- SPAULDING, S.W., CHOPRA, I.J., SHERWIN, R.S., LYALL, S.S.
Effect of caloric restriction and dietary composition
on serum T_3 and reverse T_3 in man.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 42:197, 1976.
- SPECTOR, D.A., DAVIS, P.J., HELDERMAN, H., BELL, B., UTIGER R.
Thyroid function and metabolic state in chronic renal fai-
lure.
Ann. Inter. Med. 85:724, 1976.
- SPIRO, M.J., SPIRO, R.G.
Glycoprotein biosynthesis studies on thyroglobulin, thy-
roid sialyltransferase.
J. Biol. Chem. 243:6520, 1968.

-STANBURY, J.B., CHAPMAN, E.M.

Congenital hypothyroidism with goitre: absence of an iodide concentrating mechanism.
Lancet I:1162, 1960.

-STEINER, D.F., OYER, P.F.

The biosynthesis of insulin and a probable precursor of insulin by a human islet cell adenoma.
Proc. Nat. Acad. Sci. 57:473, 1967.

-STEINER, D.F., CHO, S., OYER, P.F.

Isolation and characterization of proinsulin C-peptide from bovine pancreas.
J. Biol. Chem. 246:1365, 1971

-STERLING, K., TABACHNICK, M.

Resin uptake of I^{131} triiodothyronine as a test of thyroid function.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 21:456, 1961.

-STERLING, K., BRENNER, M.A., SALDANHA, V.F.

Conversion of thyroxine to triiodothyronine by cultured human cells.
Science 179:1000, 1973.

-STERLING, K., MILCH, P.O.

Thermal inactivation of thyroxine binding globulin for direct radioimmunoassay of triiodothyronine in serum
J. Clin. Endocrinol. Metab. 38:866, 1974.

-STERLING, K., LAZARUS, J.H.

The thyroid and its control.
Ann. Rev. Physiol. 39:349, 1977.

-STRUM, J.M., KARNOUSKY, M.J.

Cytochemical localization of endogenous peroxidase in thyroid follicular cells.

J. Cell. Biol. 44:655, 1970.

-STUDER, H., BURGI, H., KOHLER, H., GARCIA, M.C., MONRREALE DE ESCOBAR. G.

A transient rise of hormone secretion: A response of the stimulated rat thyroid gland to small increments of iodide supply.

Acta. Endocrinol. 81:507, 1976.

-SUDA, A.K., PITTMAN, C.S., SHIMIZU, T., CHAMBERS, J.B.

The production and metabolism of 3,5,3'-triiodothyronine and 3,3,5'-triiodothyronine in normal and fasting subjects.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 47:1311, 1978.

-SUGRUE, D., MC EVOY, M., FEELY, J., DRURY, M.I.

Hyperthyroidism in the land of Graves: Results of treatment by surgery, radio-iodine and carbimazole in 837 cases.

Quart. J. Med. 49:51, 1980.

-SULLIVAN, P.R., BOLLINGER, J.A., REICHLIN, S.

Selective deficiency of tissue triiodothyronine: a proposed mechanism of elevated free thyroxine in the euthyroid sick.

J. Clin. Invest. 52: 83, 1973

-SURKS, M.I., SCHADLOW, A.R., OPPENHEIMER, J.H.

A new radioimmunoassay for plasma L-triiodothyronine: Measurements in thyroid disease and in patient maintained on hormonal replacement.

J. Clin. Invest. 51:3104, 1972.

-SURKS, M.I., SCHADLOW, A.R., STOCK, J.M., OPPENHEIMER, J.H.

Determination of iodothyronine absorption and conversion of L-thyroxine (T_4) to L-triiodothyronine (T_3) using turnover techniques.

J. Clin. Invest. 52:805, 1973.

-SUZUKI, M.

Pyridine nucleotide and iodination reaction in the thyroid gland

Summa. Symp. Endocrinol. 3:81, 1966.

-SYMONS, C., COLQUHOUN, M.C.

The low T_3 syndrome in heart and lung disease. En " The low T_3 syndrome" pag. 145. Hesch, R (Edt). Academic Press New York 1981.

-TAIT, J. E.

The use of isotopic steroids for the measurement of production rates in vivo.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 23:1285, 1967.

-TAKASU, N., SATO, S., TSUKUI, T., YAMADA, T., FURIHATA, R., MAKIUCHI, M.

Inhibitory action of thyroid hormone on the activation of adenyl cyclase cyclic AMP system by thyroid-stimulating hormone in human thyroid tissues from euthyroid subjects and thyrotoxic patients.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 39:772, 1974.

-TALWAR, K., SAWHNEY, R., RASTOGI, G.

Serum levels of thyrotropin, thyroid hormones and their response to thyrotropin releasing hormone in infective febrile illness.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 44:398, 1977.

-TAUROG, A.

Thyroid peroxidase and thyroxine biosynthesis.

Recent. Progr. Hormone. Res. 26:189, 1970.

- TAUROG, A., LOTHROP, M.L., EASTABROOK, R. W.
Improvements in the isolation procedure for thyroid peroxidase. Nature of the heme prosthetic group.
Archs. Biochem. Biophys. 139:221, 1970.
- TAUROG, A.
Thyroid peroxidase and thyroxine biosynthesis.
Recent Prog. Hormone Res. 26:189, 1970.
- TICE, L.W., WOLLMAN, S.H.
Ultrastructural localization of peroxidase activity on some membranes of the typical thyroid epithelial cell.
Lab. Invest. 26:63, 1972.
- TICE, L. W.
Effects of hypophysectomy and TSH replacement on the ultrastructural localization of thyroperoxidase.
Endocrinology. 95:421, 1974.
- TONG, W., KERKOF, P., CHAIKOFF, I.
Iodine metabolism of dispersed thyroid cells obtained by trypsinization of sheep thyroid glands.
Biochem. Biophys. Acta. 60:1, 1962.
- TONOVE, T., TONG, W., STOLC, V.
TSH and dibutyryl cyclic-AMP stimulation of hormone release from rat thyroid glands in vitro.
Endocrinology 86:271, 1970.
- TREVERROW, V.
Studies on the nature of iodine in blood.
J. Biol. Chem. 127:737, 1939.
- TUNBRIDGE, W. M., EVERED, D-C., YOUNG, E., HALL R.

The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickhan study.

Clin. Endocrinol. 7:481, 1977.

-UI, N

Synthesis and chemistry of iodoproteins. En " Handbook of Physiology". Section 7. Vol. 3. pp.55. Græep R.O., Astwood, E.B (Edt). Washington 1974.

-UTIGER, R.D.

Decreased extrathyroidal triiodothyronine production in nonthyroidal illness: Benefit or harm?.

Amer. J. Medicin. 69:807, 1980.

-VAGENAKIS, A.G., DOWNS, P., BURGER, A., BRAVERMAN, L.E.

Control of thyroid hormone secretion in normal subjects receiving iodides.

J. Clin. Invest. 52:528, 1973.

-VAGENAKIS, A.G., RAPOPORT, B., AZIZI, F., PORTNAY, G.I., BRAVERMAN, L.E., INGBAR, S.H.

Hyperresponse to thyrotropin releasing hormone accompanying small decreases in serum thyroid hormone concentration.

J. Clin. Invest. 54:913, 1974.

-VAGENAKIS, A.G., BURGER, A., PORTNAY, G.I., RUDOLPH, M.,

O'BRIAN J.T., AZIZI, F., ARKY, R.A., NICOD, P., INGBAR, S.H.

Diversion of peripheral thyroxine metabolism from activating to inactivating pathways during complete fasting.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 41:191, 1975.

-VAGENAKIS A.G.

Non-thyroid diseases affecting the thyroid hormone metabolism. En " The low T_3 syndrome" Academic Press. 1981.

-VALE, W., GUILLEMIN, R.

K-Induced stimulation of thyrotropin release in vitro.
Requirement for presence of calcium and inhibition by
thyroxine.
Experientia 23:855, 1967.

-VALE, W., RIVIER, J., BURGUS, R.

P. Glu-N³ im Me-His-Pro-NH₂: A synthetic analogue with
specific activity greater than that of TRF.
Endocrinology 89:1485, 1971.

-VAN ARSDEL, P., WILLIAMS, R.H.

Effect of propylthiouracil on degradation of ¹³¹I-labeled
thyroxine and triiodothyronine.
Am. J. Physiol. 186:440, 1956.

-VANDENBROUCKE, M.F., EPPE, M., DE VISSCHER, M.

Subcellular localization of thyroglobulin taken up by
pig thyroid slices.
Endocrinology 91:362, 1972.

-VAN HERLE, A.J., VASSART, G., DUMONT, J.E.

Control of thyroglobulin synthesis and secretion.
New. Engl. J. Med. 301:239, 1979.

-VAN MIDDLESWORTH, L.

Metabolism and excretion of thyroid hormones. En " Hand-
book of physiology" Endocrinology III. Vol. 3. pg 215.
Greer, M.A Solomon; D.M (edt). Washington 1974.

-VAN NOORDEN c.J., WIERSINGA, W.M., TOUBER, J.L.

Propanolol inhibits the in vitro conversion of thyroxine
into triiodothyronine by isolated rat liver parenchymal
cells.
Horm. Metab. Res. 11:366, 1979.

- VAN SANDE, J., DUMONT, J.E.
Effects of thyrotropin, prostaglandin E₁ and iodide on cyclic 3',5'-AMP concentrations in dog thyroid slices.
Biochem. Biophys. Acta. 313:320, 1973.
- VAN SANDE, J., DECOSTER, C., DUMONT, J.E.
Control and role of cyclic 3',5'-guanosine monophosphate in the thyroid.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 62:168, 1975.
- VAN SCHEPDAEL, J., SOLVAY, H.
Etude clinique de l'amiodarone dans les troubles du rythme cardiaque.
Press. Medical. 78:1849, 1970.
- VECCHIO, G., CLAAR, G.M., SALVATORE, G.
Biosynthesis of thyroid iodoproteins in vivo and in tissue slices.
J. Biol. Chem. 247:4908, 1972.
- VEEK, J., LAURBERG, P.
24h-profile of serum rT₃ and serum 3,3'-T₂ in normal men
Acta. Endocrinol. 94:503, 1980.
- VERHOEVER, R., VISSER, R., DOCTER, R., HENNEMANN, G., SCHALE KAMP, M.
Plasma thyroxine, 3,3',5-triiodothyronine and 3,3',5'-triiodothyronine during beta-adrenergic blockade in hyperthyroidism.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 44:1002, 1977.
- VINIK, A., KALK, W., McLAREN, H.
Fasting blunts the TSH response to synthetic thyrotropin releasing-hormone.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 40:509, 1975.

- VISSEER, T.J., DOES-TOBE, I.V., DOCTER, R., HENNEMAN, G.
Mechanism of thyroid hormone deiodination. En "Thyroid Research". pg. 235. Bobbins, J., Braverman, L.E (Edt). Excerpta Medica. Amsterdam 1976.
- VISSEER, T.J.
Tentative review of recent in vitro observations of the enzymatic deiodination of iodothyronines and its possible physiological implications.
Mol. Cell. Endocrinol. 10:241, 1978.
- VISSEER, T.J., HENNEMANN, G.
Mechanism of thyroid hormone deiodination. En "Endocrinology 1980" pg. 227. Cuning, I.A., Funder, J.W (Edt) Biomedical Press. Oxford. 1980.
- WAGNER, P., HORN, K., ERHARDT, F., SCRIBA, P.C.
Preparation and radioimmunoassay of thyroxine binding globulin. Acta Endocrinol. 199:306, 1975.
- WARTOFSKY, L., BURMAN, K.D., DIMOND, R.C.
Studies on the nature of thyroidal suppression during acute falciparum malaria: integrity of pituitary response to TRH and alterations in serum T_3 and reverse T_3 .
J. Clin. Endocrinol. Metab. 44:85, 1977.
- WEEKE, J., HANSEN, P.
Serum thyrotropin during daily life and in response to thyrotropin releasing hormone in normal subjects and juvenile diabetes.
Diabetologia 10:101, 1974.
- WEEKE, J., CHRISTENSEN, S., HANSEN, A., LAURBERG, P.
Somatostatin and the 24 h. levels of serum TSH, T_3 , T_4 and reverse T_3 in normals, diabetics and patients treated

for myxoedema.

Acta. Endocrinol. 94:30, 1980.

-WEISSEL, M., STUMMUOLL, H.K., WOLF, A., FRITZSCHE, H.

Thyroid hormones in chronic renal failure.

Ann. Intern. Med. 86:664, 1977.

-WEISSEL, M., STUMMUOLL, K., KOLBE, H., HOFER, R.

Basal and TRH-stimulated thyroid and pituitary hormones
in various degrees of renal insufficiency.

Acta. Endocrinol. 90:23, 1979.

-WENZEL, K.W., HORN, W.R.

Triiodothyronine and thyroxine kinetics in aged men.

Excerpta Medica 361:89, 1975.

-WESTGREN, V., BURGER, A., INGEMANSSON, S., MELANDER, A.,

TIBBLIN, S., WANLIN, E.

Blood levels of 3,5,3'triiodothyronine and thyroxine:
differences between children, adults and elderly subjects.

Acta. Med. Scand. 200:493, 1976.

-WESTGREN, V., BURGER, A., INGEMANSSON, S.

Preoperative studies on thyroid activity: secretion of
 T_4 , T_3 and reverse T_3 in normal man. En "Thyroid Research"
Robbins, J., Braverman L.E. (Edt) Excerpta medica. Ams-
terdam 1976.

-WESTGREN, V., BURGER, A., LEVIN, K., MELANDER, A., NILSSON, G.

Divergent changes of serum 3,5,3'triiodothyronine and
3,3,5'triiodothyronine in patients with acute myocardial
infarction.

Acta. Med. Scand. 201:269, 1977.

-WIERSINGA, W., TOUBER, J.L.

The influence of beta-adrenoceptor blocking agents on plasma thyroxine and triiodothyronine levels.
Neth. J. Med. 19:158, 1976.

-WIERSINGA, W., LIE, K., TOUBER, J.L.

Thyroid hormones in acute myocardial infarction.
Clinical. Endocrinol. 14:367, 1981.

-WILBER, J.F., SEIBEL, M.J.

Thyrotropin releasing hormone interactions with an anterior pituitary membrane receptor.
Endocrinology 92:888, 1973.

-WILBER, J.F.

Stimulation of ^{14}C -glucosamide and ^{14}C -alanine incorporation into thyrotropin by synthetic thyrotropin-releasing hormone.
Endocrinology. 89:873, 1971.

-WILLIAMS, D., CHOPRA, I., ORGIAZZI, J., SOLOMON, D.

Acute effects of corticosteroids on thyroid activity in Graves' disease.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 41:354, 1975.

-WOEBER, K., INGBAR, S.

The contribution of thyroxine binding prealbumin to the binding of thyroxine in human serum as assessed by immunoabsorption.
J. Clin. Invest. 47:1710, 1968.

-WOEBER, K., INGBAR, S.

Metabolism of L-Thyroxine by phagocytosing human leukocytes.
J. Clin. Invest. 52:1796, 1973.

- WOEBER, K., MADDUX, B.
Thyroid hormone binding in nonthyroid illness.
Metabolism. 30:412, 1981.
- WOLFF, J., CHAIKOFF, I.L.
The inhibitory action of iodide upon organic binding of
iodine by the normal thyroid gland.
J. Biol. Chem. 172:855, 1948.
- WOLFF, J., CHAIKOFF, I.L., GOLDBERG, R.C., MEIER, J.R.
The temporary nature of the inhibitory action of excess
iodide on organic iodine synthesis in the normal thyroid.
Endocrinology 45:504, 1949.
- WOLFF, J.
Transport of iodine and other anions in the thyroid gland.
Physiol. Rev. 44:45, 1964.
- WOLFF, J., THOMPSON, R.H., ROBBINS, J.
Congenital goitrous cretinism due to absence of iodide
concentrating ability.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 24:699, 1964.
- WOLFF, J., COOK, G.H.
Activation of thyroid membrane adenylate cyclase by puri-
ne nucleotides.
J. Biol. Chem. 248:350, 1973.
- WOLFF, J., WILLIAMS, J.A.
The role of microtubules and microfilaments in thyroid
secretion.
Rec. Prog. Horm. Res. 29:229, 1973.
- WOODBURY, D.M., WOODBURY, J.W.
Correlation of micro-electrode potential recordings with

histology of rat and guinea-pig thyroid glands.
J. Physiol. 169:553, 1963.

-WU, S.Y., CHOPRA, I., NAKAMURA, Y.
A radioimmunoassay for measurement of 3,3'-diiodothyronine
J. Clin. Endocrinol. Metab. 43:682, 1976.

-WU, S.Y., CHOPRA, I., SOLOMON, D.H., LESLIER, R.
Changes in circulating iodothyronines in euthyroid and
hyperthyroid subjects given ipodate (Orografin), an agent
for oral cholecystography.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 46:691, 1978.

-YAMADA, T., IKESIRI, K., KOTANI, M.
An increase of plasma triiodothyronine and thyroxine
after administration of dexametasone to hypothyroid pa-
tients with Hashimoto's thyroiditis.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 46:784, 1978.

-YAMAMOTO, K., DE GROOT, L.J.
Participation of NADPH-cyt reductase in thyroid hormone
biosynthesis.
Endocrinology 96:1022, 1975.

-YIP, C.C.
Column chromatographic separation of a peroxidase and
iodinase in beef thyroid extracts.
Biochim. Biophys. Acta. 90:216, 1964.

-YU, S.C., CHANG, L., BURKE, G.
Thyrotropin increases prostaglandin levels in isolated
thyroid cells.
J. Clin. Invest. 51:1038, 1972.

-YU, S.C., FRIEDMAN, Y., RICHMAN, R., BURKE, G.

Altered thyroïdal responsivity to thyrotropin induced by circulating thyroid hormones.

J. Clin. Invest. 57:745, 1976.

-ZANINOVICH, A.; DEGROSSI, O., GOTTA, H.

Effects of oestrogens on serum thyroxine binding globulin capacity and on the peripheral metabolism of thyroxine in patients with hepatic cirrhosis.

Acta. Endocrinol. 67:73, 1971.

